ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Année 1971 **N° 75**

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PHOTOSENSIBILISATION CHEZ LE MOUTON

EFFETS PHOTOTOXIQUES DU MILLEPERTUIS EN TUNISIE

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

Diplôme d'Université

présentée et soutenue publiquement en octobre 1971

devant

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

par

Belhassen LANGAR

Né le 9 octobre 1946 à Djerba (TUNISIE)

Jury :

Président : M. ROUX, Professeur de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. L. FALIU, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. J. TOURNUT, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0057

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PHOTOSENSIBILISATION CHEZ LE MOUTON

EFFETS PHOTOTOXIQUES DU MILLEPERTUIS EN TUNISIE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
Année 1971 **N° 75**

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PHOTOSENSIBILISATION CHEZ LE MOUTON

EFFETS PHOTOTOXIQUES DU MILLEPERTUIS EN TUNISIE

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

Diplôme d'Université

présentée et soutenue publiquement en octobre 1971

devant

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

par

Belhassen LANGAR

Né le 9 octobre 1946 à Djerba (TUNISIE)

Jury :

Président : M. ROUX, Professeur de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. L. FALIU, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. J. TOURNUT, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. FLORIO
Directeurs Honoraires : MM. PONS, DARRASPEN Professeur Honoraire : M. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire	M. GODFRAIN
Maître-Assistant	Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire	M. RICO

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire	M. PAVAUX

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire	M. RUCKEBUSCH
Maître-Assistant Agrégé	M. FARGEAS

Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire	M. VAN HAVERBEKE
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans chaire	M. CABANIE
Maître-Assistant	M. MAGNOL

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire	M. LABIE
Maître-Assistant	M. EECKHOUTTE

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie
des denrées alimentaires d'origine animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire	M. BRIZARD
Maître-Assistant Agrégé	M. DORCHIES

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

Professeur titulaire	M. FLORIO
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans Chaire	M. LESCURE
Maître-Assistant	M. GUELFI

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et déontologie - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire — M. TOURNUT

Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans Chaire — M. ESPINASSE

Maître-Assistant — M. BEZILLE

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-Cour - Clinique

Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire — M. CAZIEUX

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale

Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire — M. BERTHELON

Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans Chaire — M. ROYAL

Sémiologie et propédeutique - Pathologie de la Reproduction

Obstétrique - Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire — M. SAURAT

Maître-Assistant Agrégé — M. CHANTAL

Maladies Contagieuses - Zoonoses

Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire — M. LAUTIE

Maître-Assistant — M. MEIGNIER

Microbiologie - Immunologie - Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire — M. QUEINNEC

Maître-Assistant — M. DARRE

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène Générale

Zootechnie - Elevage - Economie Générale et des productions animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire — M. FALIU

Maître-Assistant Agrégé — M. GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie - Agronomie - Alimentation

- COURS COMPLEMENTAIRES - CHARGES D'ENSEIGNEMENT -

Antibiothérapie des Maladies Infectieuses	M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses	M. ARMENGAUD
Energétique	M. LABOUCHE
Initiation à l'Informatique Biomédicale	M. FERNET
Agronomie	M. COMBRET
Métabolismes	M. RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Humble hommage pour tous les sacrifices qu'ils ont consenti à faire pour moi. Nous leur dédions cet ouvrage en témoignage de notre affection et de notre reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A M. Th. FOURNIÉ

A M. LANGAR Abdelmajid

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ROUX,
de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

Pour l'honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.
Hommages très respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur L. FALIU,
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Pour sa bienveillance à notre égard. Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur J. TOURNUT,
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre Jury de thèse.

Témoignage de notre respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Maître-Assistant Agrégé D. GRIESS
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

En remerciement de l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail ; qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur M. BEN DHIA,
Chef du Laboratoire de Zootechnie à l'I.N.R.A. de Tunis.

Qui nous a grandement aidé par ses recherches personnelles, et les analyses effectuées dans son laboratoire.

Toute ma reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

En gage de respectueux attachement.

A Messieurs les Docteurs-Vétérinaires :

EL FOURGI Hédi
HASSANI Abdelkader
MRABET Othman
BAHRI Lotfi
GHAZI Yehya
BEN YOUSSEF Lotfi

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PHOTOSENSIBILISATION CHEZ LE MOUTON

Effets phototoxiques du millepertuis en Tunisie

INTRODUCTION

Le terme de photosensibilisation est employé pour désigner une hypersensibilité de la peau à l'action des rayons solaires, résultant de la présence, dans la circulation périphérique, de substances fluorescentes telles que la phylloérythrine, dérivée de la chlorophylle, libérées dans la circulation par suite de l'action d'une substance hépatotoxique contenue dans l'alimentation ou telles que l'hypéricine, qui est une substance photosensibilisante dérivée directement de la plante.

La photosensibilité peut n'être qu'un symptôme d'une affection toxique et certaines plantes pohosensibilisantes peuvent produire un empoisonnement aigu mortel sans apparition des symptômes de la photosensibilisation.

La pathologie vétérinaire offre pour l'étude des phénomènes de sensibilisation à la lumière un vaste champ d'observation, car les animaux fournissent de nombreuses victimes à la photosensibilisation.

De tous les animaux, les herbivores sont les plus touchés. Cela se conçoit aisément quand on pense que le règne végétal est riche en matériaux photodynamiques.

Parmi les herbivores, l'espèce ovine paie le plus lourd tribut, non que le mouton témoigne d'une sensibilité particulière, mais c'est lui qu'on nourrit le plus volontiers avec le sarrazin — plante qui intervient pour une large part dans la genèse des accidents photodynamiques — tandis qu'on réserve habituellement les meilleurs fourrages au gros bétail ; en outre, cela tient au mode particulier d'alimentation de cet animal : se nourrissant le plus souvent le long des routes, il est exposé à ingérer les végétaux toxiques qu'un éleveur soucieux de ses intérêts éliminerait systématiquement de ses pâturages.

En Europe, les accidents de photosensibilisation sont relativement rares, et n'ont pas une grande importance économique. Les cas sporadiques observés sont plutôt considérés au titre de curiosité.

Les photosensibilisations ont été étudiées particulièrement par les chercheurs anglo-saxons d'Afrique du Sud, de la Nouvelle-Zélande et de l'Australie (Quin et Clare). Dans ces pays, les accidents de photosensibilisation entraînent de sérieuses pertes économiques dans l'élevage du mouton et c'est sur cette espèce qu'ont porté les principaux travaux. En effet, c'est une espèce de petite taille, vivant par troupeaux très grands ,où toute affection se présente en un grand nombre d'exemplaires et qui se prête assez bien à l'expérimentation.

Dans ces grands troupeaux, l'affection prend parfois une allure épizootique, car elle est souvent causée par l'ingestion d'une plante toxique.

C'est le cas de notre pays où abonde le millepertuis (*Hypericum crispum*) dont les effets phototoxiques ont été décrits pour la première fois par Ray (Professeur à l'École d'Agriculture de Tunis, 1914). Depuis, aucune étude n'a été entreprise sur ce sujet ; aussi nous a-t-il paru utile de faire le point de la situation actuelle.

L'étude générale de la photosensibilisation fera l'objet de la première partie. Puis dans la deuxième, nous étudierons la photosensibilisation par le millepertuis en Tunisie, son importance, et nous essaierons d'envisager une prophylaxie adaptée au pays.

PLAN

Première partie

ÉTUDE GÉNÉRALE DE LA PHOTOSENSIBILISATION

I. — DÉFINITION.

II. — HISTORIQUE.

III. — ÉTUDE CLINIQUE :

A. - *Symptômes :*

— Généraux,
— Locaux,
— Evolution.

B. - *Lésions.*

C. - *Diagnostic différentiel entre le coup de chaleur et les maladies par photosensibilisation.*

IV. — ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE :

A. - *Les radiations actives.*

B. - *Les substances photosensibilisantes ou photocatalyseurs.*

1) Classification et nature.
2) Conditions que doit présenter un corps pour être photocatalyseur :

- condition physique : la fluorescence.
- condition biologique.

3) Voies de pénétration du photocatalyseur.

C. - *Le terrain organique.*

1) Rôle du pigment.
2) Prédispositions individuelles.

V. — PATHOGÉNIE :

A. - *Il s'agit d'une réaction d'oxydation.*
B. - *Rôle du photocatalyseur.*
C. - *Mode d'apparition des lésions.*

VI. — TRAITEMENT :

A. - *Indication absolue : la mise à l'ombre.*
B. - *Traitement des lésions locales.*
C. - *Traitement des troubles généraux.*

VII. — CONCLUSION :

Classification des maladies par photosensibilisation.

Deuxième partie

LA PHOTOSENSIBILISATION DU MOUTON EN TUNISIE

Effets phototoxiques du millepertuis

I. — LE MILIEU.

A. - *Le cheptel ovin en Tunisie.*

1) Importance :

a) Effectifs : répartition géographique.
b) Densité.
c) Productions.

2) Races ovines exploitées :

a) La race barbarine.
b) La race algérienne.

c) Le mérinos :

- le mérinos de la Crau,
- le mérinos noir du Portugal,
- le mouton noir de Thibar.

d) Les races laitières :

- Races françaises,
- Races italiennes.

3) Mode d'exploitation :

a) Elevage extensif : transhumance et nomadisme.
b) Elevage intensif : le sédentarisme.
c) Tableau récapitulatif.

B. - *Végétation et pâturages.*

1) La flore fourragère spontanée.
2) Le pâturage de chaumes après la récolte des céréales.
3) Le pâturage de broussailles.
4) Les prairies de fauche.
5) Les plantes fourragères cultivées.

CONCLUSION.

II. — IMPORTANCE DE LA PHOTOSENSIBILISATION EN TUNISIE.

A. - *Fréquence. Importance économique.*
B. - *Création d'une nouvelle race adaptée au type de végétation (millepertuis) :* le mouton Noir de Thibar.

III. — EFFETS PHOTOTOXIQUES DU MILLEPERTUIS : HYPERICISME.

1) Caractères botaniques.
2) Répartition géographique.
3) Principe actif : l'hypéricine, isolement, action photosensibilisante.

4) Toxicité.
5) Symptômes.

IV. — PROPHYLAXIE DE LA PHOTOSENSIBILISATION CHEZ LE MOUTON EN TUNISIE.

A. - *Action sur l'animal.*

a) Implantation d'une race d'animaux à robe pigmentée : création du mouton Noir de Thibar.

b) Choix des reproducteurs de race blanche.

B. - *Action sur la lumière.*

C. - *Action sur le photocatalyseur.*

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

PREMIERE PARTIE

ÉTUDE GÉNÉRALE DE LA PHOTOSENSIBILISATION

I. — Définition de la photosensibilisation.

La photosensibilisation est un syndrôme résultant de l'introduction, de l'apparition, ou de la rétention, dans l'organisme, de substances fluorescentes qui, en imprégnant le corps muqueux de Malpighi, rendent la peau sensible à des radiations lumineuses envers lesquelles cette peau ne manifestait auparavant aucune sensibilité.

L'action nocive de telles radiations sur des organismes ainsi sensibilisés se traduit par l'apparition brusque de troubles congestifs et éruptifs vivement prurigineux (dermatose de type eczématiforme, suintante puis croûteuse), exclusivement localisés aux régions dépigmentées de la peau et des muqueuses.

Elle se complique fréquemment chez les animaux, par des troubles généraux rappelant ceux du choc anaphylactique et de l'avitaminose PP.

Les substances photosensibilisantes agissent en abaissant le seuil de la tolérance cutanée à la lumière solaire, de telle sorte qu'une exposition normale entraîne une réaction que l'on n'observe habituellement, sur des sujets sains, qu'avec des expositions à la lumière bien plus importantes.

La photosensibilisation est donc un ensemble de troubles qui apparaissent lors de l'exposition du sujet photosensibilisé à la lumière.

Ces troubles sont encore appelés : photodermite, photodermatose, accidents photodynamiques.

Il ressort de cette définition que trois conditions bien précises doivent donc être réunies simultanément :

Deux conditions prédisposantes :

1° la substance photosensibilisante.

2° la dépigmentation de la peau.

Une condition déclenchante : les radiations solaires.

II. — Historique.

L'affection était connue de nos ancêtres qui préconisaient des extraits d'*Amni majus* pour en prévenir les manifestations.

Les plus anciennes observations sur les maladies par photosensibilisation remontent à 1787 lorsque Cyrillo préconise l'élevage du mouton noir dans la région de Tarente. Il constate que les accidents cutanés observés sur les animaux blancs disparaissent et il établit une relation entre ces dermatoses et l'intoxication par le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Le fagopyrisme, photosensibilisation causée par l'ingestion du sarrazin (*Polygonum fagopyrum*), était également connu des anciens vétérinaires. Friedberger et Froehner ont observé que la maladie pouvait atteindre les solipèdes et les ruminants dont la peau est partiellement dépigmentée. En 1891, ils décrivent sous le nom de dermite gangréneuse des taches blanches, cette maladie d'été sévissant de façon parfois pseudo-épizootique.

Verheyen (1849) et Wedding (1887) se rendent compte que la lumière du soleil joue un rôle déterminant dans les manifestations cutanées de l'empoisonnement par le sarrazin et le millepertuis.

En France, en 1913, Henry signale des cas de photosensibilisation dus au millepertuis sur des chevaux du département de l'Aube.

En 1914, Ray étudie les empoisonnements dus au millepertuis (*Hypericum crispum*) sur des chevaux blancs dans la région de Tunis. Il note l'habitude qu'ont les Arabes de teindre leurs chevaux à robe claire avec du henné. Ces chevaux ainsi traités ne contractent pas la maladie. La coloration rouge du henné les protège des rayons nocifs du soleil. Ray aurait réussi à extraire du millepertuis la substance responsable, et à reproduire la maladie.

A cette époque, les observateurs avaient donc établi la corrélation caractérisant la maladie : la lumière doit agir sur une région dépigmentée de l'organisme photosensibilisé.

Ces observations ne concernent que des photocatalyseurs d'origine alimentaire ou végétale. Cependant, dès 1900, Raab observe que la mort des paramécies placées dans une solution légère d'acridine était considérablement plus rapide en les soumettant à une lumière vive.

Von Tappeiner (1905) met en évidence l'action photodynamique d'un autre colorant chimique : l'éosine. Il rapporte qu'en Allemagne on colorait l'escourgeon avec l'éosine pour le distinguer de l'orge de brasserie. L'escourgeon ainsi traité était donné en alimentation aux chevaux, qui restèrent en parfaite santé à l'écurie, mais, sortis au soleil, présentèrent des accidents de photosensibilisation.

Etendant les travaux de Raab, Jodlbauer et Von Tappeiner (1905) étudièrent une large série de substances fluorescentes et constatèrent que, soumises à une lumière appropriée, ces substances tuaient les micro-organismes, affectaient leur système enzymatique et dénaturaient les toxines diphtériques. Le terme d' « action photodynamique » fut employé par Von Tappeiner pour ce phénomène, où des altérations étaient apportées dans un système exposé à une lumière choisie, seulement après adjonction de substance sensibilisante : l' « agent photodynamique » capable d'absorber cette lumière.

En 1905, Joldbauer et Busck approfondissent les recherches expérimentales sur de petits mammifères (rats,

cobayes, lapins). Ils injectent à ces animaux des solutions de colorant du groupe de la fluorescéine et les exposent au soleil. Les auteurs décrivent alors les lésions observées et, fait important, ils font le rapprochement avec les dermatoses constatées dans les maladies du bétail : l'hypéricisme et le fagopyrisme.

L'hypothèse que les plantes, telles que le millepertuis et le sarrazin, contiennent des pigments capables de sensibiliser les animaux à la lumière était émise. La première ébauche de cette hypothèse est peut-être due à Ray (1914) qui obtient la substance active, un pigment rouge fluorescent, à partir d'*Hypericum crispum,* et reproduit la maladie expérimentalement. Mais on a peu de précisions sur la méthode d'isolement du pigment, et sur le mode d'administration pour reproduire la maladie. Ce n'est qu'en 1934 que Horsley produit une photosensibilisation expérimentale par l'administration orale du pigment rouge d'*Hypericum perforatum.*

Récemment enfin, on a constaté des maladies par photosensibilisation sans qu'aucun photocatalyseur ne puisse être discerné dans l'alimentation ou dans la médication. L'organisme de l'animal est susceptible d'élaborer lui-même une substance photosensibilisante d'origine endogène, s'il existe un dysfonctionnement du catabolisme de la chlorophylle ou de l'hémoglobine.

La dégradation de ces deux chromoprotéides aboutit à la formation de pigments photocatalyseurs normalement excrétés. Si l'excrétion hépatique est perturbée, ces pigments passent dans le système circulatoire et provoquent des phénomènes de photosensibilisation.

Clare (1959) montre que ces accidents se produisent par ingestion de plantes ou de substances hépatotoxiques.

Enfin, Simon (1959) observe des cas fréquents de photosensibilisation de la vache laitière sans qu'aucune substance photosensibilisante ni hépatotoxique ne soit en cause. Il s'agirait d'une défaillance du foie due à des lésions anciennes et progressives, observées sur les vaches laitières à rendement élevé.

Ce rapide historique donne déjà une idée générale des différents types de maladies par photosensibilisation que nous allons maintenant décrire.

III. — ETUDE CLINIQUE

A. - Symptômes.

Les manifestations pathologiques sont plus ou moins accentuées en fonction de la dose et de l'activité du photocatalyseur absorbé, du temps d'exposition au soleil, de la robe, de l'espèce et du sujet.

— *Symptômes généraux.*

Ils sont caractérisés par une hyperexcitabilité ; le prurit est intense dans toutes les espèces. Le malade recherche l'ombre ; sa température est subnormale.

Chez la vache laitière, la photosensibilisation est précédée d'arumination, de constipation et de météorisation légère. Les troubles nerveux sont constants. On peut observer un état d'excitation extrême, surtout chez le mouton. L'animal atteint présente des mouvements désordonnés, des vertiges et des pseudo-coliques : les brebis se campent pour uriner, elles bêlent et allongent les membres, jusqu'à tomber étendues sur le sol. Elles se relèvent aussitôt, puis toutes cherchent à se précipiter du côté de la bergerie. Chez les animaux de l'espèce bovine, la maladie se manifeste plutôt par un état comateux, l'animal est prostré, en état de stupéfaction entrecoupé de crises épileptiformes.

Dans certaines formes de photosensibilisation, on note de l'ictère, les urines sont foncées, et la lactation tarie.

— *Symptômes locaux.*

Ils apparaissent très rapidement. En quelques heures, le sujet présente de l'hyperesthésie cutanée, il se dérobe au toucher, il hésite à se mouvoir et reste campé, le dos voussé et les pattes écartées.

La mamelle est très sensible, les trayons sont violacés et leurs canaux oblitérés.

En une heure, les régions privées de laines chez le mouton (paupières, oreilles, narines, lèvres, vulve, périnée, et tout l'épiderme supérieur des animaux tondus ou à toison ouverte) ou dépigmentées, exposées aux rayons solaires sont le siège d'une dermatose inflammatoire, érythémateuse, œdémateuse, et d'un prurit qui incite les animaux à secouer la tête, à se frotter et parfois à se livrer à des mouvements inaccoutumés.

— *Evolution.*

L'évolution et la gravité de la photosensibilisation sont variables suivant le temps d'exposition au soleil. Si les animaux malades sont rentrés assez tôt, les troubles rétrocèdent en quelques heures.

Si la mise à l'ombre est faite alors que les lésions sont irréversibles, celles-ci continuent à évoluer ; à l'érythème, fait suite la vésiculation, en même temps que la rougeur et le gonflement de la peau augmentent ; les oreilles sont tombantes, les vésicules se transforment en pustules (par infection secondaire) qui crèvent et dont le contenu agglutine les poils, collecte les poussières et se dessèche en formant une croûte noirâtre, qui, chez le mouton, justifie le nom de « noir museau ».

Les tissus mortifiés s'éliminent par exfoliations brunes ou en large lambeaux à partir d'un sillon disjoncteur découpant très exactement les parties de peau blanche. La régénération du tégument est très longue et les poils ne repoussent pas toujours.

Dans les cas les plus sévères, si les causes pathogènes persistent, la mort peut survenir en huit à douze heures.

B. - Lésions.

Tous les degrés des dermites peuvent s'observer, au cours de l'évolution dans le temps des lésions de photosensibilisation.

Selon la nature des lésions prédominantes, il est possible de distinguer successivement : un stade papuleux ou érythémateux avec transudation superficielle, puis un stade vésiculeux, pustuleux, croûteux, et enfin un stade ultime d'escharification.

L'étude histologique montre que l'inflammation intéresse le derme, aussi bien que le tissu sous-cutané et l'épiderme.

Dans le derme ,on constate une congestion du corps capillaire et des couches superficielles, de l'infiltration leucocytaire, de l'œdème.

Dans l'épiderme, il y a tout d'abord apparition d'un œdème entre les cellules du corps muqueux de Malpighi (œdème intercellulaire), puis l'infiltration augmente, dissocie les liaisons cellulaires, et le corps muqueux de Malpighi prend un aspect en dentelle (spongiose). La sérosité finit par envahir les cellules elles-mêmes, qui se tuméfient et prennent une apparence sphérique (dégénérescence ballonisante), avant de se lyser complètement pour former des cavités vésiculeuses que l'invasion leucocytaire transforme en pustules.

Histologiquement, les lésions de photosensibilisation sont comparables à celles résultant d'une injection locale d'histamine, et la triade de Lewis peut être retrouvée :

En effet, si l'on injecte sous la peau une petite quantité d'histamine très diluée, il se produit successivement au point d'injection : *rougeur, œdème, papule.*

De même, dans les régions fines et non pigmentées de la peau d'un animal photosensibilisé, on voit apparaître un érythème qu'accompagne un prurit intense, puis un œdème en tous points identique à un œdème urticarien.

L'existence de signes cliniques avec troubles nerveux rappelant ceux du choc anaphylactique, la correspondance existant entre les lésions des accidents de photosensibilisation et ceux que l'on peut observer à la suite d'une injection d'hista-

mine imposent à notre esprit l'idée d'une libération de substance « histamine like ».

Outre les lésions cutanées, l'autopsie révèle, dans certains cas de photosensibilisation, une hépatite récente (lupinose) ou ancienne (tribulosis), une collangite distomienne (distomatose). La vésicule biliaire est alors distendue et hypertrophiée.

Ces hépatites, qui entraînent une insuffisance hépatique, seraient la cause première de la photosensibilisation par les phylloérythrines.

Les animaux atteints de photosensibilisation héréditaire présentent une coloration brune du squelette.

C. - Diagnostic différentiel entre le coup de soleil et les maladies par photosensibilisation.

— Les lésions de la photosensibilisation sont localisées aux surfaces dépigmentées du tégument.

— La photosensibilisation ne fera pas de doute, s'il est possible de mettre en évidence un agent photocatalyseur alimentaire ou thérapeutique.

— Le coup de soleil exige une insolation intense et une exposition prolongée. La photosensibilisation apparaît rapidement et ne nécessite pas une intensité lumineuse importante.

— Le coup de soleil est reproduit expérimentalement par les lampes aux ultraviolets. L'interposition d'une vitre entre la lampe et l'individu empêche l'apparition d'érythème solaire. Les accidents de photosensibilisation se produisent presque toujours malgré l'interposition d'une vitre entre l'individu et le soleil ; c'est là un moyen facile de différencier coup de soleil et accidents de photosensibilisation, mais peu utilisable pratiquement.

— Enfin, contrairement aux coups de soleil, les manifestations de la photosensibilité se produisent en présence d'oxygène ; nous le montrerons en étudiant la pathogénie.

IV. — ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE

L'étude des phénomènes de photosensibilisation montre que leur apparition exige la réunion dans un même organisme d'un certain nombre de conditions ; les accidents locaux ou généraux ne se produisent que si l'organisme est imprégné par une *substance sensibilisatrice* et se trouve en même temps exposé à *une lumière convenable.*

En considérant les faits cliniques de la photosensibilisation, nous voyons que des individus différents d'une même espèce, soumis à une même cause provoquée de photosensibilisation ne montrent pas une égale aptitude à contracter des activités de sensibilisation ; que les accidents de photoépidermite se localisent exclusivement aux régions dépigmentées chez les animaux, aux surfaces découvertes chez l'homme, ce qui semble indiquer un rôle protecteur du pigment tégumentaire, analogue à celui des vêtements.

De même, il existe des sensibilisations spontanées survenant chez certains individus, alors que des sujets normaux, vivant dans les mêmes conditions, restent absolument indemnes de tout accident.

Il nous semble possible de schématiser le phénomène de photosensibilisation par l'équation :

$$\textit{sensibilisateur} + \textit{lumière} + \textit{terrain} = \textit{effet nocif.}$$

Au cours de cette étude, nous nous appliquerons à préciser les conditions que doit réunir chacun de ces facteurs pour qu'il y ait sensibilisation. Nous sommes donc amenés à déterminer :

1°) *Parmi l'infinité des radiations qui baignent les êtres vivants, quelles sont celles que l'on doit incriminer dans la genèse de la photosensibilisation ;*

2°) *Quelle est la nature des substances qui jouissent des propriétés photodynamiques et dans quelles circonstances se manifestent ces propriétés ;*

3°) *Quelles peuvent être les conditions qui interviennent pour réaliser un terrain favorable à la sensibilisation et, en particulier, quel est le rôle du pigment tégumentaire.*

A. - Les radiations actives.

Cette question des radiations agissantes dans les accidents de photosensibilisation suscita de nombreuses controverses :

— Certains auteurs incriminèrent les rayons ultraviolets, à l'exclusion de tous autres, sans apporter de preuve expérimentale et en s'appuyant uniquement sur le fait que, dans les conditions naturelles, seules les radiations ultraviolettes sont à l'origine des actinites : le bronzage naturel ou artificiel constituant pour eux le meilleur argument.

Pour ce sauteurs, seuls les rayons ultraviolets possèdent une énergie suffisante pour déterminer des modifications biochimiques.

— En 1924, Guillaume réalisa les premières expériences sur l'homme et soutin la thèse que seules les radiations visibles intervenaient dans les accidents de photosensibilisation. Pour cela, il étudia le spectre d'absorption dans le visible de quelques substances photosensibilisantes, puis, à l'aide d'une source artificielle de lumière (lampe à arc à charbons spéciaux) et de filtres qui lui permettaient de disposer d'une source de lumière visible presque monochromatique, il démontra que les radiations visibles déterminaient de l'actinite chez un homme photosensibilisé par ces substances. Bien plus, il montra que les radiations visibles agissantes

correspondaient aux radiations absorbées par chacune des substances photosensibilisantes (éosine, érythrosine, violet de méthyle) ; mais, convaincu de l'imperméabilité de l'épiderme corné aux radiations ultraviolettes, il écarta la possibilité d'une intervention des ultraviolets dans les accidents de photosensibilisation.

— En 1942, les chercheurs anglais reprirent en quelque sorte les expériences de GUILLAUME, mais cette fois-ci non plus chez l'homme, mais chez le mouton.

Ils réalisèrent ces expériences à Ondersteeport, en lumière naturelle, à plus de 2.000 mètres d'altitude, ce qui permet d'avoir une lumière riche en ultraviolets.

Assistés d'une équipe de physiciens, ils utilisèrent des filtres spéciaux leur permettant de ne laisser passer de la lumière solaire qu'une portion bien définie du spectre. Ces filtres très spéciaux leur permettaient d'explorer successivement les effets des rayons infra-rouges, visibles et ultraviolets sur un animal photosensibilisé. Ils utilisèrent successivement l'éosine et la phylloérythrine, comme agents photosensibilisateurs.

L'éosine présente une bande d'absorption dans le visible comprise entre 450 et 550 millimicrons.

La phylloérythrine présente deux bandes d'absorption dans le visible :

- la première comprise entre 520 et 600 $m\mu$
- la deuxième comprise entre 620 et 650 $m\mu$;

et une bande d'absorption dans l'ultraviolet comprise entre 375 et 460 $m\mu$.

Pour l'éosine, ils démontrèrent que seules les radiations comprises entre 450 et 550 millimicrons, à l'exclusion de toutes autres, déterminaient des lésions d'actinite chez le mouton ainsi sensibilisé.

Pour la phylloérythrine, ils démontrèrent que, bien entendu, les radiations visibles, suffisaient, à elles seules, à faire apparaître les lésions d'actinite, mais aussi, fait intéressant, de la même manière, les rayons ultraviolets, à l'exclusion de tous autres, suffisaient à faire apparaître les mêmes lésions chez ces moutons sensibilisés à la phylloérythrine.

Cette expérience démontrait donc d'une manière particulièrement explicite :

— que les radiations ultraviolettes pouvaient agir à l'égal des radiations visibles dans les accidents de photosensibilisation, chaque fois que la substance photosensibilisante présente une bande d'absorption dans l'ultraviolet ;

— que l'absorption d'une portion bien définie de radiations constitue le facteur déclenchant, sinon déterminant, de l'apparition de lésions de photosensibilisation.

Ainsi, pour chaque substance photosensibilisante, les radiations lumineuses agissantes sont uniquement celles qui sont absorbées par cette substance.

Ces radiations peuvent appartenir aux radiations visibles et aux radiations ultraviolettes et non pas exclusivement à l'une ou à l'autre, comme il était admis auparavant.

Ce qui peut encore s'énoncer ainsi : pour qu'apparaissent les lésions, il faut et il suffit que les longueurs d'onde incidentes correspondent au spectre d'absorption du photocatalyseur.

Ces conclusions sont en harmonie parfaite avec les résultats obtenus en photographie et en biologie. Par voie de conséquence, il est permis de penser que l'on rendra inoffensive une lumière, aussi complexe soit-elle ,si l'on prend soin de la priver des rayons absorbés par le catalyseur.

C'est ce que vérifient la clinique et l'expérimentation :

Raab place dans un tube de verre une culture de paramécies au sein d'une solution d'éosine. Il immerge le tube dans un bocal rempli de cette même solution, et éclaire le tout à la lumière naturelle. Dans le tube, les paramécies sont bien sensibilisées par l'éosine, mais elles n'en souffrent pas

car les radiations vertes, qui seules pourraient les détruire, sont arrêtées par la solution extérieure qui agit comme un écran protecteur.

Marceron a pu constater que la peau humaine badigeonnée d'une solution de gonacrine ne contracte pas d'actinite sous l'action de la lumière, bien mieux, les zones cutanées ainsi traitées chez des sujets sensibilisés par voie endoveineuse sont protégées contre la photosensibilisation.

Guillaume, au contraire, enduisant une zone cutanée normale de pommade à la gonacrine, a vu survenir une actinite intense après exposition à la lumière. Il explique ces résultats apparemment paradoxaux ainsi : l'épiderme corné laisse pénétrer les corps gras qui véhiculent le sensibilisateur au contact des couches profondes, il y a sensibilisation ; il se révèle par contre rigoureusement imperméable aux solutions aqueuses des colorants, tout au plus est-il superficiellement imprégné ; il agit à la façon d'un écran interposé entre les cellules vraiment vivantes et la source lumineuse et absorbe sélectivement les radiations nocives, qu'il restitue sous forme de radiations plus longues.

De ces expériences, il résulte qu'une même substance sensibilisante, si elle imprègne le corps muqueux de l'épiderme, est au contraire protectrice si elle est interposée entre ce corps muqueux et la source lumineuse (et en particulier si elle imprègne l'épiderme corné).

Instruits par une longue expérience, les indigènes sans la connaître, ont utilisé cette propriété pour mettre leurs troupeaux ovins à l'abri des effets toxiques de l'Hamra (*Hypericum crispum*) dont le principe toxique est une substance fluorescente (*Hypericum rot* de Cerny) absorbant les radiations rouges. Ils ont remarqué que l'emploi d'une macération végétale, de couleur rouge, protège de l'ardeur des rayons solaires, les animaux sur la peau desquels elle a été appliquée.

« Les Arabes, nous dit G. Ray (1914), utilisent pour combattre les accidents dus à l'Hamra, les macérations de

henné, qui rendent la peau moins perméable à la lumière, d'autant mieux que la teinte rouge communiquée à l'épiderme le protège efficacement contre les rayons nocifs. »

B. - Les substances photosensibilisantes ou photocatalyseurs.

I. - *Classification et nature des substances photosensibilisantes*

1°) Classification des substances photosensibilisantes.

Si nous considérons les faits cliniques relatifs aux accidents de photosensibilisation qui s'observent chez l'homme et chez les animaux domestiques, nous voyons qu'il est possible de réaliser une classification étiologique de ces accidents.

a - Accidents survenus à la suite de certaines administrations médicamenteuses :

Ce sont les substances photosensibilisantes d'origine médicamenteuse.

b - Accidents survenus à la suite de l'alimentation des animaux par certaines plantes dont on a isolé, par extraction alcoolique, des substances photosensibilisantes :

Ce sont les substances photosensibilisantes d'origine végétale.

c - Accidents survenus à la suite de l'administration de substances médicamenteuses, qui ne sont pas en elles-mêmes des substances photosensibilisantes, mais dont l'introduction dans l'organisme provoque la formation d'hématoporphyrine :

Ce sont les substances médicamenteuses ou végétales, déterminant secondairement l'apparition de substances photosensibilisantes endogènes.

d - Accidents survenus en dehors de toute alimentation végétale et de toute administration médicamenteuse : ce sont

des substances endogènes caractéristiques d'états pathologiques chroniques ou congénitaux tels que les insuffisances hépathiques et les porphyries congénitales :

Ce sont les substances photosensibilisantes d'origine endogène.

2°) Nature des substances photosensibilisantes.

a - Les substances photosensibilisantes d'origine médicamenteuse.

Parmi les substances d'origine médicamenteuse, l'éosine est sans doute la première substance chimiquement pure qui fut incriminée dans les accidents de photosensibilisation : l'Allemand Von Tappeiner en fit le premier l'observation en 1900. En effet, pour distinguer l'escourgeon de l'orge à brasser, l'administration allemande fit colorer l'escourgeon à l'éosine, colorant dont on avait au préalable établi l'inocuité sur des chevaux gardés à l'écurie ; mais, quand l'ordonnance fut appliquée, il en fut tout autrement ; tous les animaux nourris à l'escourgeon éosiné présentèrent des troubles dès qu'ils furent exposés à la lumière, troubles d'autant plus graves que l'intensité lumineuse était plus grande. D'autres chevaux, nourris de la même façon mais ne quittant pas l'écurie, ne présentèrent rien.

Par la suite, de nombreux colorants furent reconnus à l'usage comme étant dotés du même pouvoir sensibilisant vis-à-vis de la lumière.

Ce sont en particulier : la fluorescéine, le violet de méthyle, l'érythrosine, le rouge neutre, le bleu de toluidine, le rose de magdala, le rose bengale, les fuschines, la phénolphtaléine.

La plus connue de ces substances colorantes est sans aucun doute le *jaune d'acridine* de Jausion (1925) et de ses dérivés immédiats, tels que la gonacrine utilisée dans le traitement des piroplasmoses chez les bovins.

Jausion (1925) constata chez l'homme le « coup de lumière acridinique » qui est une photosensibilisation par le jaune d'acridine, substance utilisée pour le traitement de la blennorragie chez l'homme.

De même, la *phénothiazine* et ses dérivés immédiats, tel largactil (chlorpromazine), l'une pour avoir été utilisée très largement comme anthelmintique polyvalent de toutes les strongyloses, l'autre pour être encore largement administrée dans les milieux psychiatriques et hospitaliers, sont très connues et ont souvent donné lieu à des troubles secondaires de photosensibilisation.

Certaines pommades, dont l'excipient est à base de substances grasses minérales, sont fluorescentes en lumière de Wood ; elles traversent l'épiderme corné et créent un état de sensibilisation à la lumière.

La *vaseline,* la *lanoline* provoquent une photosensibilisation locale légère et une très forte photosensibilisation locale, quand on emploie des dissolutions de gonacrine, largactil dans ces corps gras.

On insiste aujourd'hui sur les sulfamides, surtout les anti-infectieux (sulfanilamide, sulfadiméthoxine, sulfaguanidine), et dans une bien moindre mesure, les antidiabétiques et diurétiques (Burckhardt). Puis viennent des antibiotiques comme les tétracyclines, et surtout la diméthyl chlortétracycline, puis l'hématoporphyrine, la TESA (tétrachlorosalicylanilide), les flavones et en particulier le psoralen de l'amni-majus préconisé contre le vitiligo.

b - Les substances photosensibilisantes d'origine végétale.

Depuis les observations de Cyrillo à la fin du XVIII[e] s. sur le fagopyrisme, une multitude de plantes furent incriminées dans les accidents de photosensibilisation.

- Dans la famille des *Polygonacées* nous trouvons :
  - Polygonum persicaria (vulgairement appelé herbe de mare),
  - Fagopyrum tartaricum.

- Fagopyrum esculentum (le sarrazin).

Ce sont les somnités fleuries, la paille et la graine du sarrazin, qui contiennent une substance fluorescente responsable des accidents de photosensibilisation.

• Dans la famille des *Hypericacées :*

- Hypericum perforatum : le millepertuis, plante dont les feuilles contiennent de nombreuses petites glandes translucides, qui les font croire criblées de trous. On la trouve dans l'ouest de l'Europe (Cyrillo 1787 et Henry 1913), aux U.S.A. (Marsh et Clawson 1930), en Australie (Dodd 1920), en Nouvelle-Zélande (Cullimgham 1947).

D'autres espèces de millepertuis peuvent être responsables d'accidents de photosensibilisation, surtout en Afrique du Nord. Ce sont :

- Hypericum maculatum,
- Hypericum pulchrum,
- Hypericum crispum (Tunisie, Ray 1914),
- Hypericum graveolens (Tunisie, Geoffroy Saint-Hilaire 1919).

En Afrique du Sud :

- Hypericum ethiopicum variété glaucescens (Quin 1933).
- Hypericum leucopticodes (Quin 1933).

Autres hypericum :

- Hypericum lanceolatum (Afrique orientale),
- Hypericum riparium (Afrique occidentale),
- Hypericum japonicum (sud de la Nouvelle-Zélande, Allan 1935).

• Dans le groupe des légumineuses, on a observé en Europe, en Amérique et en Australie des accidents cutanés chez les herbivores consommant une proportion importante de légumineuses fourragères dans la ration (Trifolium, Vicia, Medicago).

Cependant, on n'a pas trouvé de substance photosensibilisante dans l'alimentation, ni d'atteinte aiguë du foie, et l'on classe ces accidents parmi les photosensibilisations d'étiologie incertaine ou mal définie.

• Les auteurs anglo-saxons citent encore un grand nombre de plantes soupçonnées de provoquer la photosensibilisation :

- Ammix vinasgra.
- Brassica rapa (Nouvelle-Zélande).
- Chloris truncata.
- Erodium cicutarium.
- Hydrocotyle.
- Menta satureioïdes, denticula.
- Setaria italica.
- Terminalia oblongata.
- Trema aspera.
- Zinnia pauciflora.

c - Les substances médicamenteuses et d'origine végétale déterminant secondairement l'apparition de substances photosensibilisantes endogènes :

D'une manière générale, ces médicaments et ces plantes sont hépatotoxiques et perturbent le métabolisme de l'hémoglobine en donnant naissance soit aux porphyrines, soit aux phylloérythrines qui sont des substances photosensibilisantes.

— **Les substances médicamenteuses.**

• *L'extrait éthéré de fougère mâle*

On extrait de Aspidium felix mas (la fougère mâle) l'acide filicique pour le traitement de la distomatose (douve) des ruminants. A l'action hépatotoxique de l'acide filicique s'ajoute l'obstruction des canaux biliaires par la grande douve (fasciola hepatica). Cette thérapeutique ancienne n'est plus utilisée de nos jours.

• *Le phenanthridium 1553* (dérivé de l'acridine)

Le phenanthridium 1553 est utilisé pour lutter contre une trypanosomose du zébu. Bell (1945, 1947) a noté, quatre à huit semaines après l'injection de ce médicament, des accidents de photodermatoses.

• *L'arsenic, le phosphore, les dérivés de la malonylurée, les sulfonals et certains sulfamides* engendrent secondairement des substances photosensibilisantes d'origine endogène.

— **Les substances végétales hépatotoxiques.**

• *Famille des Zygophyllacées :*

- Tribulus ovis.
- Tribulus terrestris : détermine en Agrique du Sud (province du Cap), le Geeldikkop ou Tribulosis chez le mouton ; on a montré l'existence de phylloérythrine dans le sang de ces moutons.

• *Famille des Verbénacées :*

- Lantana camara.

  Low, en 1943, en isole le lantadène A polyterpène toxique pour le foie.
- Lippia rhemani et Lippia pretoriensis sont également des plantes hépatotoxiques. Quin en isole l'ictérogénine.

• *Famille des Graminées :*

- Lolium perenne : est à l'origine d'un dysfonctionnement hépatique ; les radiations lumineuses efficaces sont comprises entre 400 mμ et 620 mμ de longueur d'onde, ce qui correspond au spectre d'absorption de la phylloérythrine. Lolium perenne serait l'agent de « l'eczéma facial du mouton » ;
- Panicum laevifolium.

- Panicum coloratum.
- Panicum effusum ; agent de la « yellow big head » en Australie : la présence de phylloérythrine dans le sang a été démontrée.
- Sorghum vulgare.
- Sorghum sudanense.

• *Famille des Papilionacées :*

- Lupinus luteus, Lupinus coerulens, Lupinus albus. Le lupin, agent de la lupinose en Allemagne, possède une une lupinotoxine déterminant des troubles hépatiques.

• *Famille des Amaryllidacées :*

- Agave lecheguilla.

• *Famille des Myoporacées :*

- Myoporum lactum : agent de *Ngaio* en Nouvelle-Zélande. La présence de phylloérythrine dans le sang a été démontrée.

• Dans certaines observations de photosensibilisation accompagnée d'une atteinte hépatique, on attribue la maladie à certaines plantes avec plus ou moins de certitude :

- Nolina texana : agent du *Sacahuiste ;* la substance hépatotoxique est dans les bourgeons, les fleurs, et les fruits, mais la feuille n'est pas toxique.

  Mathew incrimine une saponine toxique pour le foie.
- Holocalyx glaziovii ; cette plante est l'agent de l'allecrim au Brésil.
- Brachiaria brizantha.
- Kochia scoparia.
- Tetradynia glabrata.
- Tetradynia canescens.

- Mycrocystis flos-aquae (algue, agent de la *Water-bloom* aux U.S.A.) possède deux substances toxiques pour le foie, déterminant l'apparition de phylloérythrine dans le sang.
- Narthrecium ossifragum (Asphodèle), Greic 1943, et Verbena officinalis (Huret 1942), agents du *Yellowse.*

Toutes ces plantes, par leur effet hépatotoxique, déterminent une libération anormale de phylloérythrine.

d - Les substances photosensibilisantes d'origine endogène :

— La phylloérythrine.

La phylloérythrine est une porphyrine dérivée de la chlorophylle, elle se forme dans le tractus digestif des herbivores.

La chlorophylle, en effet, subit là l'action des micro-organismes (protozoaires, infusoires, bactéries diverses). La phylloérythrine ne se forme que chez les herbivores. On la trouve dans le rumen et le réseau du bœuf et du mouton, dans le cæcum et le colon du cheval et des rongeurs tels le cobaye et le lapin ; par contre, les excréments du porc, dont la ration comprend de la luzerne, n'en contiennent que très peu.

La phylloérythrine ne se forme pas dans le gros intestin du chat, du chien, des oiseaux. Il en est de même chez le veau à la mamelle.

Ainsi, la grande quantité de phylloérythrine trouvée chez les ruminants résulte non seulement de la haute teneur de l'alimentation en chlorophylle, mais aussi des conditions favorables présentées par leur tube digestif pour l'action des micro-organismes.

Une partie de la phylloérythrine ainsi formée est rejetée avec les fécès, l'autre est absorbée, et par le système « porte » arrive au foie, où elle est excrétée avec la bile (cycle entérohépatique des phylloérythrines).

La phylloérythrine est un photocatalyseur.

Si l'excrétion physiologique de la phylloérythrine est inhibée chez le mouton par ligature du canal cholédoque, elle passe dans la circulation générale, atteint la peau et provoque des lésions de photosensibilisation. On note en outre un ictère prononcé dû à la rétention biliaire, sans perturbation digestive grave.

Lorsque les moutons sont nourris avec des aliments exempts de chlorophylle, ils ne présentent pas de photosensibilisation, mais celle-ci se déclenche dès qu'ils sont remis au vert.

L'injection de 1 mg par kilo de poids vif de phylloérythrine à des moutons produit une photosensibilisation intense sans ictère.

La lumière active correspond au spectre d'absorption de la phylloérythrine soit 400 mμ à 620 mμ avec un maximum de 517 mμ à 580 mμ.

Conclusion.

Il peut exister de nombreuses affections au cours desquelles le foie est atteint :

— empoisonnement par des végétaux,

— intoxication par des minéraux hépatotoxiques (phosphore),

— maladies infectieuses (fièvre de la vallée du Rift),

— maladies parasitaires (piroplasmoses),

— obstacles mécaniques à l'écoulement de la bile (douve, calculs).

Dans toutes les maladies suspectes de photosensibilisation non primaire, il y a lieu de rechercher la présence de phylloérythrine dans le sang des malades, ensuite de mettre en évidence une lésion hépatique et enfin de rechercher l'hépatotoxine.

— Les porphyrines.

Les porphyrines ont comme squelette quatre noyaux pyroliques reliés par quatre chaînons méthynes. Les principales formes naturelles sont les *Uro, Copro et Protoporphyrines.*

Elles ont comme caractères communs d'être rougeâtres et, en lumière de Wood, fluorescentes. Comme la plupart des substances fluorescentes, elles sont photosensibilisantes dans l'ordre décroissant suivant :

Hématoporphyrine - Uroporphyrine I.

Deutéroporphyrine III - Coproporphyrine I et II.

Elles sont répandues :

- soit à l'état libre, en très faible quantité dans les réticulocytes, la substance blanche nerveuse, et la bile.

- soit à l'état combiné (protoporphyrine), avec le fer pour entrer sous forme d'hème dans la composition de l'hémoglobine et de la myoglobine ; avec le magnésium pour former la chlorophylle. Les porphyrines proviennent de la dégradation de ces trois pigments par les bactéries intestinales ; résorbées, elles sont transportées au foie, où elles sont en partie détruites, en partie transformées en bilirubine, en partie éliminées par la bile et les urines.

- Leur augmentation dans l'organisme tient soit à une augmentation de leur production à la suite d'un apport exagéré de chlorophylle combiné à des putréfactions du contenu intestinal aboutissant à un catabolisme exagéré de l'hémoglobine ou de la myoglobine avec perte de fer, soit à une diminution de leur destruction ou de leur élimination au cours des affection hépatiques et des voies biliaires, soit à la suite de certaines intoxications (arsenic, phosphore, mercure, dérivés de la malonylurée, sulfamides).

L'augmentation du taux des porphyrines est à l'origine de troubles cutanés par photosensibilisation, urinaires, dentaires, et osseux. L'ensemble de ces troubles est connu sous le nom de « porphyries ». La forme congénitale, correspondant à la *porphyrie familiale* humaine, est connue chez les bovins, où elle se transmet par caractère récessif simple. Elle se caractérise par une production endogène de deux porphyrines, l'uroporphyrine et la coproporphyrine de type I.

Les formes acquises s'observent au cours des affections hépatiques (ictère et cirrhose), de certaines maladies du sang (anémies, leucoses), de certaines intoxications (plomb, véronal, sulfonal, gardénal, sulfamides), de certaines avitaminoses PP.

II. - *Conditions que doit présenter un corps pour être photocatalyseur*

1°) Condition physique = La fluorescence.

Les substances qui s'avèrent sensibilisantes sont des substances qui apparaissent fluorescentes, quand on examine leurs solution *in vitro* en lumière réfléchie. Voilà donc la première condition que nous avons à rechercher : la fluorescence.

D'une manière générale, nous dirons qu'une substance est fluorescente lorsque, soumise à un rayonnement défini, elle réémet une lumière, dont le maximum d'émission a une longueur d'onde supérieure au maximum d'absorption des radiations excitatrices (loi de STOKES).

Il en résulte que, pour être photosensibilisateur, un corps doit donc, en premier lieu, être fluorescent.

Ce fait résulte de toutes les constatations auxquelles ont pu se livrer les auteurs depuis le début de leurs recherches

sur la photosensibilisation. Dès 1873, Vogel montrait le premier qu'en ajoutant aux plaques photographiques une solution fluorescente telle que l'éosine, on les rendait sensibles à des radiations de plus grande longueur d'onde, qui d'ordinaire ne les impressionnaient pas. Depuis, toutes les expériences faites, tant sur le règne végétal que sur le règne animal, ont confirmé que le phénomène de sensibilisation à la lumière ne peut survenir si l'on n'emploie pas un corps fluorescent comme sensibilisateur.

Les substances utilisées dans ces expériences (éosine, érythrocine, acridine, fluorescéine, bleu et violet de méthyle, quinine, gonacrine, hématoporphyrine, etc.) sont en effet toutes fluorescentes.

Les faits cliniques de photosensibilisation viennent confirmer aussi cette hypothèse ; les accidents relatés par Titze en pathologie vétérinaire, sont provoqués par l'éosine, les coups de soleil acridiniques reconnaissent les injections de gonacrine comme cause efficiente ; la maladie du millepertuis est due à la sensibilisation par le *rouge d'Hypericum,* qui possède une belle fluorescence rouge feu ; l'extrait alcoolique de sarrazin, l'extrait éthéré de fougère mâle, qui se révèlent comme sensibilisateurs, ne font pas exception à la règle.

Cette notion de fluorescence obligatoire est admise par presque tous les auteurs qui ont étudié les phénomènes de photosensibilisation. Jausion et Guillaume en particulier, les deux grands maîtres de la photosensibilisation, dont les opinions font autorité en la matière, se rangent en faveur de cette solution.

Le professeur Jausion nous dit : « Cette sur-sensibilité... résulte... de l'apparition dans l'organisme irradié de substances photodynamiques, de corps fluorescents, qui, transformateurs d'énergie, imposent de ce fait aux tissus un traumatisme supplémentaire. »

Par ailleurs, il ajoute : « La photosensibilisation est la conséquence de l'abaissement du seuil des actinites solaire ou thérapeutique par le moyen d'une substance fluorescente. »

Guillaume confirme cette façon de voir : « Les substances qui s'avèrent sensibilisatrices, dit-il, sont des substances qui apparaissent fluorescentes quand on examine leurs solutions *in vitro* en lumière réfléchie. »

Cet abondant faisceau d'observations précises et de témoignages de valeur permet de conclure que les plantes artificielles (luzernes, trèfles, vesces), accusées à plusieurs reprises par certains auteurs de déterminer des accidents d'origine solaire, renferment dans une de leurs parties un principe fluorescent.

A cette notion de fluorescence obligatoire, il convient toutefois d'apporter une importante restriction. Propriétés fluorescentes et propriétés photosensibilisantes ne variant pas forcément dans le même sens. Pour être fortement fluorescent dans ses solutions, un corps ne jouit pas obligatoirement d'un pouvoir photodynamique, très puissant. Ainsi Dognon a montré que la fluorescéine (substance très fluorescente : son nom l'indique) a un pouvoir sensibilisateur très faible, alors que le rose bengale, peu fluorescent, est un puissant photocatalyseur.

Ce fait paradoxal, au moins apparemment, n'infirme pas cependant le principe primordial par lequel la fluorescence est à la base de la photosensibilisation.

2) Condition biologique = imprégnation du corps muqueux de Malpighi.

Pour être photocatalyseur, avons-nous dit, un corps doit être fluorescent. Faut-il en conclure que tous les corps fluorescents sont des photocatalyseurs ? Non, car à la première condition physique vient s'ajouter une condition biologique qui, à elle seule, élimine un certain nombre de substances susceptibles de par leurs propriétés physiques, de faire figure de sensibilisateurs.

La sensibilisation d'un organisme est en effet assujettie à une question d'assimilation du catalyseur. Les expériences de Von Tappeiner, sur les organismes inférieurs ont montré

qu'elle n'a lieu que si la substance fluorescente et le protoplasma sont en contact : il place des paramécies dans un tube d'eau ordinaire, qu'il plonge dans un bocal rempli d'une solution fluorescente. Il arradie le tout pendant plusieurs jours et constate que les paramécies, quoique soumises à l'action d'une lumière fluorescente, ne subissent aucun dommage.

Pareillement, dans l'organisme hautement différencié qu'est l'être humain ou l'animal, l'actinite de sensibilisation, à localisation cutanée, ne surviendra que si le catalyseur est venu effectivement imprégner la peau, organe réactionnel

« *Le contact intime du protoplasma et du sensibilisateur* est chez l'homme comme chez les animaux, la condition *sine qua non* du photodynamisme » ; telle est la conclusion qu'il faut tirer des expériences réalisées par nombre de chercheurs.

Guillaume le montre de la façon suivante : il imprègne avec une même solution fluorescente deux surfaces cutanées voisines, l'une intacte, l'autre préalablement décapée. Après irradiation, il constate que l'actinite atteint seulement la seconde partie, tandis que, pour la première, la couche cornée de l'épiderme, à vitalité nulle, n'a pas assuré l'union du catalyseur et de l'organisme, et, par suite, n'a pas permis la sensibilisation.

« Seule l'imprégnation par le colorant du corps muqueux de Malpighi, conclut-il, assure la photosensibilisation. »

Or, toute substance fluorescente introduite dans l'organisme par voie digestive n'arrive pas nécessairement au contact de l'épiderme muqueux. Au cours de ce long trajet, qui va de la bouche à la peau, en passant successivement par tous les organes intermédiaires, nombreuses sont les modifications chimiques possibles, nombreuses sont aussi les possibilités d'altération, d'absorption ou de destruction du principe fluorescent. Dans certains cas, cette action peut résulter des altérations chimiques infligées dans les sucs digestifs aux corps ingérés.

Dans d'autres circonstances, le photocatalyseur peut échapper purement et simplement à toute absorption. Il faut

admettre en effet la possibilité d'une inclusion de la substance fluorescente dans certaines cellules végétales qui traversent le tube digestif sans être attaquées par ses sécrétions.

Ainsi, la chlorophylle, dont les injections intraveineuses se sont montrées redoutablement sensibilisantes à l'égard des animaux de laboratoire, présente, lorsqu'elle est introduite par voie digestive, une remarquable innocuité. L'homme et les animaux peuvent absorber impunément les végétaux les plus divers à l'état cru (salades, plantes, herbes, etc.) sans en être nullement incommodés. Cette particularité tient sans doute à ce que la chlorophylle n'est pas absorbée car elle reste incluse dans des cellules végétales.

Nombreuses sont donc les circonstances qui doivent être réunies pour qu'un corps fluorescent arrive à se fixer sur la peau et à sensibiliser l'organisme ; aussi comprend-on que les accidents de sensibilisation exogène digestive ne soient pas plus fréquents, bien que nombreux soient les corps fluorescents introduits dans l'organisme sous forme alimentaire ou médicamenteuse.

En quelques mots, on peut résumer tout ce qui précède en disant : « Tout photocatalyseur est fluorescent, mais tous les corps fluorescents ne sont pas forcément photocatalyseurs. »

III. - *Voies de pénétration du photocatalyseur*

1°) Voie externe :

Elle est inefficace. Le photocatalyseur déposé à la surface de la peau la protège des radiations nocives en les absorbant. C'est le procédé préventif utilisé empiriquement par les Arabes.

2°) Voie intradermique :

C'est la voie expérimentale par excellence, car pour être actif, le photocatalyseur doit imprégner les cellules vivantes épidermiques (corps muqueux de Malpighi).

3°) Voie endoveineuse :

Jausion (1925) constate des cas de photosensibilisation chez l'homme à la suite du traitement de la blennoragie par la trypaflavine.

4°) Voie digestive :

C'est la plus habituelle et c'est celle qu'utilisent les photocatalyseurs alimentaires. Le photocatalyseur après avoir franchi la barrière intestinale et hépatique est déversé dans le système circulatoire général et va imprégner le corps muqueux de Malpighi.

Cas des porphyrines :

Les porphyrines sont de formation endogène ; elles circulent en empruntant la voie sanguine.

C. - Le terrain organique : l'animal.

1°) Rôle du pigment :

L'observation clinique montre, chez l'homme comme chez les animaux, que l'ingestion des substances sensibilisantes ne suffit point pour que les troubles photoréactionnels évoluent à la lumière. On voit en effet que, parmi tous les êtres soumis aux mêmes circonstances extérieures (alimentation, exposition aux rayons lumineux), certains seulement présentent des manifestations de photosensibilisation, tandis que les autres restent indemnes ; ces derniers sont précisément ceux qui possèdent une pigmentation abondante.

Il apparaît donc que le pigment naturel de la peau exerce un rôle de protection du tégument à l'égard des radiations sensibilisantes.

En effet, disséminé dans les couches profondes de l'épiderme, le pigment arrête ces radiations nuisibles, les absorbe et s'oppose à ce qu'elles viennent au contact du photocatalyseur. Il joue ainsi le rôle d'un véritable écran interposé entre la source lumineuse et la région sensibilisée.

Le rôle protecteur de ce pigment à l'égard de la lumière visible est particulièrement mis en évidence par les faits cliniques de photosensibilisation. On voit en effet les manifestations cutanées photoréactionnelles se localiser exclusivement aux zones dépourvues de pigment dont elles épousent étroitement la topographie (pourtour des yeux, des oreilles, région du périnée, de la mamelle) sans que les régions pigmentées soient intéressées.

Cependant, une remarque doit être faite au sujet de la pigmentation animale. Chez nos animaux domestiques, géné-

ralement recouverts de poils, le pigment peut siéger dans la peau elle-même, ou dans le pelage, ou dans les deux à la fois. Ainsi, il n'est pas rare de rencontrer des chevaux à pelage entièrement blanc, mais dont la peau sous-jacente est nettement pigmentée en noir. Inversement, chez le chien surtout, on constate souvent l'existence de plages cutanées complètement dépigmentées, sur lesquelles sont implantés des poils noirs.

L'ignorance de ce détail peut entraîner à des erreurs dans l'interprétation des phénomènes photodydamiques. Dans le premier cas (poils blancs sur peau noire), la photosensibilisation sera inopérante et un observateur peu averti pourra s'étonner qu'un animal dépigmenté en apparence soit insensible à l'action du photocatalyseur.

Dans le second cas (poils foncés sur peau blanche), le poil peut être assez espacé et le pigment assez diffus pour permettre le passage des rayons jusqu'à la peau, et l'éclosion d'une dermite inattendue.

2°) Les prédispositions individuelles :

On constate sporadiquement des maladies par photosensibilisation ; seul un animal est atteint dans un troupeau où tous les sujets sont soumis au même régime alimentaire et aux mêmes conditions de vie. Il existe une prédisposition souvent liée à un trouble hépatique de l'excrétion de la phylloérythrine.

Il faut penser aussi à certains risques thérapeutiques, dans le cas où le vétérinaire serait amené à administrer un médicament photosensibilisant.

V. — PATHOGÉNIE

A. - Il s'agit d'une réaction d'oxydation.

La plupart des connaissances fondamentales sur le mécanisme de l'action photodynamique sont tirées d'études faites *in vitro*. Déjà en 1904, Staub montre que les protozoaires ne sont pas détruits par la lumière dans une solution d'éosine privée d'oxygène. Blum, Watrous, West en 1935, et, récemment encore (février 1963), les Américains Grae et Perry parviennent à la même conclusion par des expériences faites *in vivo :* un patient est photosensibilisé par l'hématoporphyrine. La circulation — donc l'apport d'oxygène — est arrêtée dans son bras (garrot) qui est exposé à la lumière ; on ne constate aucune réaction. Si la circulation est rétablie, les lésions de photosensibilisation se développent.

Daoson et Ponder (1940) constatent que l'activité photodynamique est indépendante de la température. Ils émettent l'hypothèse d'une similitude entre les phénomènes photodynamiques en biologie et les réactions en chimie pure. Il y aurait une oxydation au niveau cellulaire, provoquant un changement dans l'édifice des grosses molécules de la matière vivante.

B. - Rôle du photocatalyseur.

Le composé photodynamique ne serait qu'un transporteur d'énergie, un catalyseur d'une réaction d'oxydation. En chimie, pour qu'une réaction soit possible entre deux molécules en présence, il faut que l'une (ou les deux) possède

plus que sa quantité moyenne d'énergie ; on dit alors que la molécule est activée. En général l'énergie requise est empruntée au milieu sous forme de chaleur et la vitesse de réaction augmente avec la température.

Dans quelques cas (photographie), l'énergie nécessaire est fournie par absorption de lumière. L'énergie des photons absorbée active les molécules. C'est le cas pour les agents photodynamiques.

Sans entrer directement en réaction, les molécules des photocatalyseurs ont le seul rôle de capter l'énergie et de la transmettre. Les molécules photodynamiques activées cèdent l'énergie captée aux molécules des cellules du corps de Malpighi, qui se trouvent activées à leur tour et capables de s'oxyder. Harold Blum proposa le schéma suivant de la réaction en trois stades :

soit :
- a - La molécule du corps photosensibilisant
- A - La molécule du corps photosensibilisant activée
- b - La molécule cellulaire oxydable
- B - La molécule cellulaire oxydable activée
- h - Le quantum d'énergie lumineuse

$$a + h \ldots\ldots\ldots > A$$
$$A + b \ldots\ldots\ldots > B + a$$
$$B + O_2 \ldots\ldots\ldots > \text{oxyde de b}$$

En cédant leur énergie, les molécules du photocatalyseur retrouvent leur état non activé et sont capables d'absorber à nouveau l'énergie lumineuse.

Le mécanisme explique que les agents photodynamiques, de structure chimique variée, ont certaines propriétés communes fréquentes, en particulier la propriété de fluorescence et celle d'être colorés.

La fluorescence résulte elle-même de l'activation de la molécule par absorption d'énergie lumineuse restituée ensuite. Beaucoup de photocatalyseurs sont colorés, la longueur d'onde

nocive correspond à celle absorbée au niveau du spectre. On conçoit, en effet, que les rayonnements absorbés par un composé photodynamique soient ceux qui réalisent les réactions photodynamiques par transformation d'énergie lumineuse en énergie chimique (théorie de Bohr).

Les photocatalyseurs ne sont actifs que sous l'influence des rayons qu'ils absorbent normalement.

Le photosensibilisant absorbe les rayons de longueur d'onde définie au niveau de la couche de Malpighi où se produisent les lésions. Si on imprègne l'épiderme avec le photocatalyseur, les rayons sont arrêtés avant d'atteindre les cellules du corps muqueux. Peu de photocatalyseurs ne sont pas colorés, mais Clare, Wittel et Filmer (1947) montrent qu'ils absorbent quand même la lumière et il en résulte une fluorescence de longueur d'onde plus courte et indivisible.

C. - Mode d'apparition des lésions.

Les réactions chimiques apparaissent principalement sur la membrane cellulaire, plutôt qu'à l'intérieur de la cellule.

Dans les expériences de photolyse, les agents efficaces sont des pigments ne pénétrant pas à l'intérieur de la cellule (Dognon, 1927).

Les substances oxydées dans la cellule de la peau sont deux acides aminés : le tryptophane et la tyrosine. Harris (1927) réalise l'expérience suivante : de la gélatine est additionnée à une solution de pigment photocatalyseur et irradiée ; la gélatine (qui ne contient aucun de ces deux acides aminés) n'est pas dénaturée. Dans les mêmes conditions, des protéines contenant du tryptophane ou de la tyrosine sont altérées. Les lésions cutanées observées lors des accidents par photosensibilisations sont en tous points identiques à celles obtenues expérimentalement par injection intradermique d'histamine. Il est permis de penser que le processus intime de la réaction consiste en une décarboxylation d'un autre acide aminé, l'histidine, aboutissant à la formation locale d'histamine.

Vittorio TORLONE, en 1958, réalise l'expérience suivante :

Premier lot : Quatre brebis de trois mois sont photosensibilisées par la phylloérythrine (1 mg par kg vif) et exposées au soleil. On évalue le développement des manifestations cutanées, le contenu en histamine de la peau et le comportement de l'histaminémie. Les résultats obtenus sont les suivants :

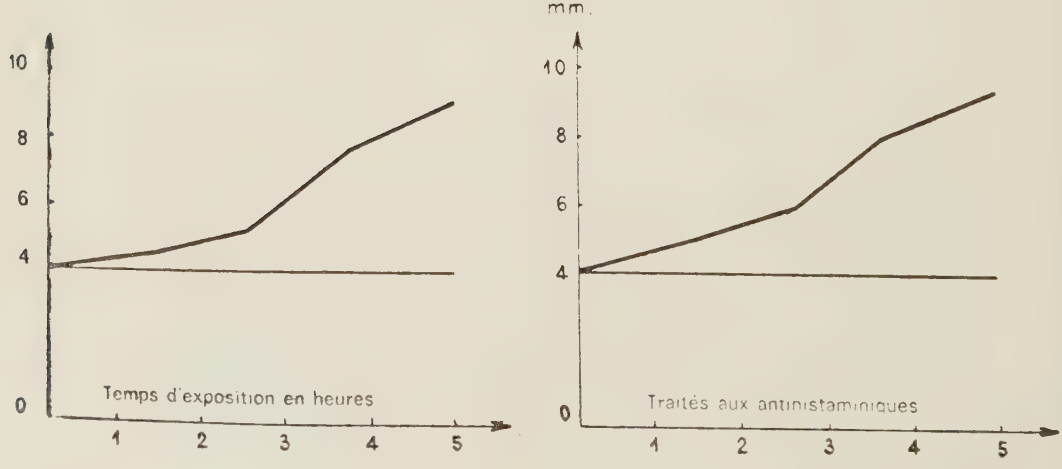
1°) Apparition de l'hyperémie cutanée après trente minutes et de l'œdème après cent vingt minutes.

2°) Diminution du contenu en histamine de la peau exposée au soleil variant de 42 à 60 % par rapport à la teneur de la peau abritée du soleil.

3°) Un comportement constant de l'histaminémie.

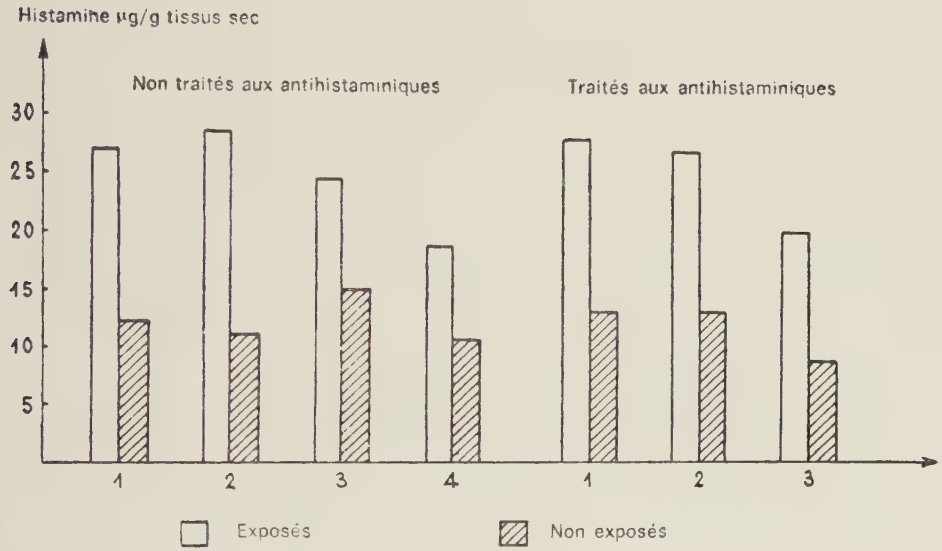
Deuxième lot : Trois brebis de même âge, photosensibilisées de la même façon, mais traitées auparavant par 20 mg par kilo d'antihistaminique. On observe les mêmes résultats que sur les brebis du premier lot.

Figure n° 1



Epaisseur en millimètres de la peau du flanc de moutons photosensibilisés par 1 mg/kg de phylloérythrine et exposés au soleil (d'après V. Torlone).

Figure n° 2



Concentration en histamine de la peau du flanc exposée au soleil et de la peau protégée du soleil, chez des moutons photosensibilisés par inoculation I.V. de 1 mg/kg de phylloérythrine. Un lot de trois animaux a été traités aux antihistaminiques (d'après V. Torlone).

Il faut donc conclure que les lésions observées ne sont pas le fait de la photocatalyse, mais qu'elles en sont les conséquences secondaires après la mort de la cellule épidermique. Les réactions photodynamiques primitives conduisent à la détéryoration de la membrane cellulaire. La cellule étant lysée, c'est seulement à ce moment-là qu'il y a libération d'histamine avec ses conséquences : augmentation de la perméabilité des capillaires de la peau et installation des lésions.

VI. — TRAITEMENT

1°) Indication absolue : mise a l'ombre.

— Rentrer immédiatement les animaux à la bergerie dès que l'accident se déclare, de façon à empêcher que l'affection ne s'aggrave.

— Retirer les animaux des parcours contenant les plantes photosensibilisantes (millepertuis, sarrazin), et ne pas donner les fourrages contenant les dites plantes.

— Ne pas exposer les malades au soleil, jusqu'à ce qu'ils soient désensibilisés.

2°) Traitement des lésions locales.

La dermatose, le plus souvent, guérit seule à l'ombre. Cependant, on pourrait faire des applications de solutions antiseptiques (solution savonneuse formolée), d'astringents, et des petits soins au niveau du mufle et des cavités nasales (enlever les croûtes et saupoudrer de talc les petites crevasses qui ont pu se produire).

3°) Traitement des troubles généraux.

Ils peuvent être combattus par l'injection d'antihistaminiques de synthèse (Antergan, Néoantergan, Phénergan, Multergan) ; en effet, nous savons le rôle possible joué par l'histamine dans l'apparition des lésions.

— La correction neuro-végétative et hormonale.

Toujours opportune, elle peut être obtenue par les sympathicomimétiques (Adrénaline, Ephédrine), ou par les sympathicolytiques (Belladone, Atropine).

Récemment encore, KRAINICK a montré quel parti tirer de l'administration prudente de cortisone et de ses dérivés hydrocortisone et delta-hydrocortisone. Elles semblent antagonistes, dans nombre de leurs effets, des radiations ultraviolettes ; elles sont en somme des hormones antilumière !

— Soufre neutre des hyposulfites.

Nous n'insisterons pas sur la détoxication par le soufre neutre des hyposulfites ou par les thiophènes. La restauration des sulfhydriles et du glutathion par l'administration de méthionine, de cystine ou de cystéine a pu être invoquée.

— Auto-urothérapie.

Nous ne ferons qu'évoquer la cure autohormonale que représente l'auto-urothérapie de JAUSION et PALLÉOLOGUE (1928) pratiquée en médecine humaine ; l'injection au patient d'urine fraîchement émise et phénosalylée. A notre connaissance, cette cure autohormonale n'est pas utilisée en médecine vétérinaire.

— Traitement vitaminique.

Il s'impose avec ce puissant modificateur qu'est le facteur PP (amide nicotinique) qui a une double action : antiphotocatalyse (JAUSION), et augmentation du taux cellulaire des pyridines nucléotiques, qui conditionnent la résistance du corps muqueux de Malpighi aux phénomènes d'oxydation que déterminent les ultraviolets.

— L'antiphotocatalyse : Les antiphotocatalyseurs.

Par la bouche, ou par la veine on peut administrer des antiphotocatalyseurs. C'est même la technique de choix, utilisée surtout en médecine humaine.

Au premier rang, viennent les diphénols réducteurs :

— Résorcine (Von Tappeiner, 1907)

— Pyrocatéchine (Jausion et Pecker, 1927)

— Hydroquinone (Jausion, 1949)

— Xylol ou Xylène (Jausion) utilisé contre les phlyctènes.

Le facteur PP des pellagrologues américains, l'amide nicotinique n'est pas seulement un remède à l'avitaminose bien connue. Elle s'avère un véritable anticatalyseur et protège nombre de photodynamisés.

CONCLUSION

Classification des maladies par photosensibilisation

En tenant compte de l'origine des photocatalyseurs et du mécanisme par lequel ils atteignent la circulation périphérique, nous pouvons distinguer trois groupes de maladies de la photosensibilisation :

1°) Photosensibilisation primaire :

La substance photodynamique est ingérée elle-même et passe inchangée dans le sang. Les photodermatoses sont les seuls signes pathologiques.

2°) Photosensibilisation par synthèse de pigment aberrant : Les Porphyries.

Les lésions cutanées sont associées à des troubles de coloration du squelette.

3°) Photosensibilisation hépatogène.

Le syndrôme photosensibilisation s'accompagne de troubles généraux et hépatiques. Le photocatalyseur est la phylloérythrine déversée dans la circulation générale, à la suite d'un dysfonctionnement hépatique :

a) *d'origine toxique :* plantes hépatotoxiques ou corps chimiques médicamenteux.

b) *d'origine mécanique :* parasites (distomatose), calculs, kystes, néoplasmes.

c) *d'origine infectieuse :* fièvre de la vallée du Rift.

Il est possible que certaines maladies par photosensibilisation procèdent d'un autre mécanisme pour amener le photocatalyseur dans la circulation : par exemple, une atteinte rénale et une accumulation de pigment normalement excrété dans les urines ; ou une perturbation de la perméabilité sélective de la barrière intestinale.

Il reste à mentionner certaines photosensibilités qui défient la classification étiologique : les photosensibilisations que nous appellerons « d'étiologie incertaine ».

TABLEAU

Classification étiologique des maladies par photosensibilisation

	Affections	*Etiologie*	*Pathogénie*	*Photocatalyseur*
Photosensibilisations primaires	Hypéricisme Fagopyrisme	Consommation de Millepertuis Sarrazin	Ingestion du photocatalyseur contenu dans la plante	Hypéricine Fagopyrine
	Administration de phénothiazine		Synthèse *in vivo* du dérivé d'oxydation	Thionol
Photosensibilisations par synthèse de pigment aberrant	Porphyrie	congénitale	Trouble de la synthèse de Hb	Uroporphyrine I Coproporphyrine I
	Intoxication minérale (Pb, As, véronal)	Hémolyse	Anticatalyse de la synthèse de l'hématine	Coproporphyrine III
Photosensibilisations hépatogènes	Intoxication végétale	Plante hépatotoxique	Hépatite avec inhibition de l'excrétion de la phyolloérythrine	Phylloérythrine
	Photosensibilité de la vache laitière	Surmenage hépatique	Déséquilibre alimentaire	Phylloérythrine
	Dysfonctionnement hépatique d'origine mécanique	Distomatose kystes	Hépatite avec inhibition de l'excrétion de la phylloérythrine	Phylloérythrine
Photosensibilisations par les légumineuses fourragères	Trifoliose luzerne vesces	incertaine	—	—

DEUXIEME PARTIE

LA PHOTOSENSIBILISATION DU MOUTON EN TUNISIE

Effets phototoxiques du millepertuis

I. — LE MILIEU

A. — Le cheptel ovin en Tunisie

« Un pays à mi-chemin entre la terre arable et le désert est un pays d'élevage. »

Mary O'Hara.

L'étude des diverses productions animales de la Tunisie fait ressortir, pour chacune d'elles, un intérêt particulier.

Mais, au point de vue économique, la première place revient sans contredit à l'élevage ovin, qui tire son importance, à la fois de l'effectif entretenu et, du fait que, dans bien des régions déshéritées du Centre et du Sud, il constitue la principale ressource de la population agricole.

1. L'importance de l'élevage ovin en Tunisie.

Malgré la diversité des vocations agricoles des différentes régions, la carte des densités ovines établit la présence massive de cette espèce sur l'ensemble du territoire tunisien.

L'importance de l'élevage ovin se manifeste par ses effectifs, sa densité, ses productions.

a) *Effectifs : Répartition géographique des ovins :*

La Tunisie compte 3.000.000 d'ovins environ, qui se répartissent de la façon suivante :

— Le nord	1.240.000	
— Le centre	1.029.000	
— Le sud	731.000	

La répartition régionale des effectifs aux chiffres arrondis au millier serait, par Gouvernorat :

— Tunis.	205.000	
— Bizerte	183.000	
— Jendouba	136.000	
— Béja	247.000	NORD
— Le Kef	373.000	
— Cap Bon	97.000	
Total	1.240.000	
— Kasserine	375.000	
— Kairouan.	312.000	
— Sousse.	142.000	CENTRE
— Sfax.	200.000	
Total	1.029.000	

— Gafsa	366.000	
— Gabès	180.000	SUD
— Mednine	185.000	
Total	731.000	

Il faut souligner que les 2/5 du cheptel ovin recensé sont dans le nord.

L'élevage ovin représente la plus importante production animale de la Tunisie. En nombre, le mouton occupe la deuxième place par rapport aux effectifs des autres espèces animales domestiques.

Ces effectifs se situaient, en 1964, aux moyennes suivantes :

Volailles.	5.000.000
Ovins.	3.000.000
Bovins	540.000
Caprins.	500.000
Camélidés	150.000
Anes.	145.000
Chevaux	75.000
Mulets	55.000
Porcins	2.000

Cet élevage est caractérisé par des variations importantes du point de vue des effectifs, marquant les profondes répercussions des aléas climatiques.

D'une année à l'autre, selon la pluviométrie, les effectifs ovins ont connu des fluctuations de l'ordre d'un million de têtes.

Cette instabilité numérique résulte d'hécatombe en années de disette et d'efforts de reconstitution rapide des troupeaux en bonne année. C'est ce qui a été appelé de façon imagée « l'élevage en accordéon ».

b) *La densité :* (nombre de moutons au km²)

Gouvernorat du Kef	61
» de Bizerte	52
» de Beja	49
» de Kairouan	48
» de Djendouba	40
» de Kasserine	40
» de Tunis	35
» du Cap Bon	36
» de Gafsa	29
» de Sousse	23
» de Sfax	23

L'ensemble de l'extrême sud (Médenine-Gabès).. 4,7. Cette densité régionale n'atteint que 1 au km² dans la zone désertique.

Si on se réfère à la comparaison du nombre d'ovins au nombre d'habitants, la Tunisie possédait en 1968 deux moutons pour trois personnes. Dans les zones à primauté pastorale (hauts plateaux, steppes) on relève des densités de 150 à 300 pour 100 habitants.

c) *Les productions ovines :*

Les estimations données datent de 1964 :

— Viandes	15.000	tonnes
— Abats	1.600.000	kilos
— Lait	15.000.000	de litres
— Laine	4.000.000	de kilos
— Peau	800	tonnes

Le mouton occupe ainsi le premier rang pour la viande (bovins 14.585 tonnes) et le troisième pour le lait (les bovins produisent 114.000.000 de litres et les caprins 22.400.000 litres).

2. Races ovines exploitées.

On classe les races ovines en Tunisie, selon leur importance numérique et leur capacité d'adaptation au climat du pays, comme suit :

a) *La race barbarine.*

ou race à grosse queue, représente 85 % de l'effectif total. Elle est présente sur l'ensemble du territoire et n'est supplantée qu'en des zones limitées et dans des situations particulières.

C'est l'animal-type de la steppe et de l'exploitation nomade ou transhumante.

b) *La race algérienne,*

à queue fine, ou queue fine de l'ouest : représente 10 % de l'effectif total (200.000 têtes) ; elle est localisée dans l'ouest et dans le sud-ouest. (Zone triangulaire Le Kef, Maktar, Gafsa).

C'est une race rustique, parfaitement indigène, qui a servi à l'amélioration des races locales.

c) *Le mérinos.*

Représenté par 10.000 têtes sous forme de race pure, mais surtout essayé en croisement pour l'amélioration de la race locale. Nous avons :

— Le *mérinos de la Crau,* première variété importée, et presque totalement absorbée dans le croisement avec le mouton algérien.

— *Le mérinos noir du Portugal* a été introduit en Tunisie pour sa résistance à la photosensibilisation de par sa pigmentation.

— *Le mouton noir de Thibar :* Création locale des Pères Blancs du domaine de Thibar. Ce type a connu la faveur des éleveurs des zones infestées par le millepertuis, qui interdit la présence d'ovins sans pigmentation. En plus de sa résistance à

la *Hamra* *, il a une conformation bouchère, une précocité, et une finesse de la laine qui font qu'il est représenté par environ 50.000 têtes.
Les effectifs du mouton noir de Thibar représentent environ le 1/50e des effectifs barbarins et le 1/5e de l'effectif de la race algérienne. Son élevage se cantonne à la Tunisie septentrionale, et plus spécialement dans les exploitations céréalières. Son origine est liée au type de végétation du nord tunisien.

d) *Les races laitières.*

Elles sont d'introduction plus récente, avec 50.000 têtes localisées surtout dans le nord.

— *Races françaises :* représentées par la Lacaune dans le Nord-Est ; elles ne donnent pas de résultats.

— *Races italiennes,* qui constituent le plus gros de l'effectif des brebis laitières ; on distingue :

les animaux de petit format avec la « Sarde ».

la race « Sicilienne » qui est de grand format.

3. Mode d'exploitation.

a) *Elevage extensif :* Transhumance et nomadisme.

La grande majorité des ovins en Tunisie vit en élevage extensif de plein air sans abri.

— *La transhumance* désigne les mouvements saisonniers des moutons du Nord vers le Sud (hivernage), et du Sud vers le Nord (estivage). Elle intéresse les troupeaux vivant dans les zones voisines de la dorsale (chaîne de montagne qui sépare le Nord et le Centre).
Malgré les inconvénients que cela comporte, la transhumance est, en fait, une nécessité pour les troupeaux.

— *Le nomadisme :* C'est un genre de vie propre à certaines populations.

Hamra : Nom arabe du millepertuis (*Hypericum crispum*).

Il est pratiqué pour le 1/3 du cheptel, et intéresse la majorité des ovins dans le Centre et le Sud ; les troupeaux vivent alternativement en sédentaires ou en transhumants à travers les vastes étendues de la steppe et du Sud. Les caprices de la pluviométrie déterminent pour de tels effectifs, un état de perpétuelle mobilité.

b) *Elevage intensif :* Le sédentarisme.

Il intéresse 80 % de l'élevage dans le Nord. Il est représenté par un pourcentage très faible dans le Centre et le Sud, où il se situe essentiellement autour des agglomérations et dans les îles de Djerba et de Kerkennah.

c) *Tableau récapitulatif.*

(Statistiques de 1965 avec effectifs bovins et caprins à titre de comparaison.)

B. — Végétation et pâturage

Située au Nord-Est du grand Maghreb (Afrique du Nord), la Tunisie s'ouvre largement sur la Méditerranée par ses côtes Est et Nord. Cette double exposition maritime (avec 1.200 km de côtes) détermine un climat :

— méditerranéen, avec irrégularité des précipitations dans le Nord,

— substeppique ,avec peu de pluie dans le Centre,

— présaharien, avec tendance à une persistance de la sécheresse dans le Sud.

Elle présente un relief peu élevé ; le point culminant du Djebel Chambi ne dépasse pas 1.544 m.

La « dorsale tunisienne » est un massif montagneux, occupant le Nord-Ouest tunisien et divisant le pays en deux bassins bien distincts :

— l'un, au Nord, qui présente une flore fourragère essentiellement méditerranéenne, ayant une grande analogie avec celle d'une partie au moins de la France ;

— l'autre, au Centre et au Sud, présente d'immenses terrains de pâture qui constituent les zones de transhumance ; cette dernière flore revêt un caractère bien particulier

La pluviométrie joue un rôle prépondérant dans la pousse des herbes fourragères, que nous pouvons classer comme suit :

1. *La flore fourragère spontanée.*

Elle occupe, en Tunisie, de grands espaces, en particulier les plaines du Centre et du Sud :

— les plaines d'Enfidaville et de Kairouan,

— les régions alfatières de Kasserine à Sbeitla

— les steppes basses et salées de la côte orientale au Sud de Sfax,

— la plaine basse du Sud de Gabès,

— la région de Gafsa,

— les « Sebkhats » dont la flore particulière ne peut compter comme un élément fourrager.

En général, dans ces régions, l'abondance d'ailleurs relative du revêtement herbeux ne concorde pas toujours avec la qualité fourragère ; il y a beaucoup d'espèces inutiles, souvent nuisibles, qui occupent une large place au détriment des plantes véritablement alimentaires comme les graminées et les légumineuses. Ces terrains de pâture produisent dans les années pluvieuses un fourrage grossier, non sans valeur alimentaire, mais qui est trop souvent envahi par quelques grandes espèces encombrantes, sans qualité nutritive en vert ou en sec, peu appréciées ou même refusées par les animaux. Les plus communes sont :

— Armoise (*Artemisia arborescens* L.)

— Chardons :
  - Chardon lancéolé (*Cirsium lanceolatum* Scol).
  - Chardon d'âne (*Eryngium campestre* L.).
  - Chardon sauvage ou artichaut sauvage (*Cynara cardunculus* L.) : ses feuilles sont comestibles.

— Carotte sauvage (*Daucus carota* L.).

— Chrysanthème des jardins (*Chrysanthemum coronarium* L.).

— Chrysanthème des moissons (*Chrysanthemum segetum* L.).

— Coquelicot (*Papaver rhoeas* L.).

— Férule (*Ferula communis* L.).

— Grande mauve (*Malva silvestris* L.).

— Panicaut (*Eryngium campestre* « Dod »).

— Renouée des oiseaux (*Polygonum aviculare* L.).

— Séneçon (*Senecio vulgaris* L.).
— Thapsia (*Thapsia garganica* L.).

2. *Le pâturage de chaume après la récolte des céréales.*

Cette flore constitue la ressource de rares indigènes sédentaires. Sa composition est souvent analogue à celle de certaines prairies naturelles, car au milieu des chaumes naissent des herbes — notamment le millepertuis — qui, non atteintes par la fauche, persistent pendant un certain temps et se réensemencement dès les premières gouttes de pluies d'automne. Le millepertuis envahit ainsi les champs, pouvant atteindre une hauteur de 50 cm : c'est une plante très appréciée du mouton mais qui occasionne des accidents de photosensibilisation.

3. *Le pâturage de broussailles.*

Ce pâturage constitue des parcours ayant une végétation clairsemée en touffes ou qui se réunit parfois en petites clairières gazonnées, et composée principalement des plantes suivantes :

— les graminées, comprenant surtout :
  - avoine des prés (*Avena pratensis* L.),
  - avoine stérile (*Avena sterilis* L.),
  - alfa (*Stipa tenacissima* L.),
  - orge queue de rat (*Hordeum murinum* L.).

— les légumineuses, couvrant de petites surfaces :
  - trèfle incarnat (*Trifolium incarnatum* L.),
  - trèfle blanc (*Trifolium repens* L.),
  - vesce d'Egypte (*Lotus arabicus* L.).

— autres plantes, sans grande valeur fourragère :
  - alfa (*Stipa tenacissima* L.),
  - centaurée chausse-trape ou chardon étoilé (*Centaurea calcitrapa* L.),
  - gros chiendent (*Cynodon dactylon*).

4. *Les prairies de fauche.*

Ces prairies se créent spontanément par ensemencement naturel du sol. Ayant une durée presque illimitée, elles se sont établies et ont prospéré dans les terrains particulièrement frais, soit à cause de la présence d'une nappe d'eau souterraine peu profonde, soit par des inondations annuelles d'un oued, soit enfin par aboutissement au fond d'une cuvette des eaux de ruissellement d'hiver.

Parmi les régions à pluviométrie suffisante pour donner naissace à des pâturages naturels, nous citerons :

— les plaines de Mateur, de Béja et de Bizerte ;
— Les collines de Tabarka, des Mogods.

La flore est constituée par un mélange de :

— Orge queue de rat (*Hordeum murinum* L.),
— Dactyle (*Dactylis glomerata* L.),
— Fétuque des prés (*Festuca pratensis* L.),
— Fétuque ovine (*Festuca ovina* L.),
— Millepertuis (*Hypericum crispum*).

5) Les plantes fourragères cultivées

Nous distinguerons deux groupes :

a) *Plantes fourragères cultivées sur les terrains secs :*

Ces espèces sont de culture hivernale, ordinairement des vesces communes ,ou des gesses cultivées (*Lathyrus sativus* L.) mêlées à une céréale essentiellement l'avoine des prés ou l'avoine stérile (*Avena pratensis* L., ou *Avena sterilis* L.).

b) *Plantes fourragères cultivées sur les terrains irrigués :*

La culture des plantes fourragères arrosées est estivale. Elle exige des terres riches, bien travaillées et fumées, soumises à une irrigation régulière surtout pour les espèces destinées

à la consommation immédiate en vert. Ce sont principalement :

— le maïs (*Zea mays* L.),
— le sorgho (*Sorghum vulgarea*),
— la luzerne (*Medicago sativa* L.),
— le fenugrec (*Trigonella foenum graecum* L.),
— la fève (*Vicia faba* L.),
— le trèfle d'Alexandrie (*Trifolium alexandrinum* L.).

Telle « l'ivraie se mêle au bon grain », souvent le millepertuis s'associe à ces deux groupes de plantes fourragères, surtout sur les terres riches et de haut rendement.

CONCLUSION

Il ressort de cette étude du milieu que les trois conditions bien précises nécessaires à l'éclosion de la photosensibilisation se trouvent réunies simultanément :

— le millepertuis, représentant la plante photosensibilisante,

— la dépigmentation du tégument de toutes les races ovines, sauf une (mouton noir de Thibar),

— l'intensité de la lumière, émanant du soleil ardent de la Tunisie, et sa composition actinique, surtout à certaines saisons, rendant les manifestations particulièrement fréquentes et graves.

II. — IMPORTANCE DE LA PHOTOSENSIBILISATION EN TUNISIE

A. — Fréquence - Importance économique.

L'abondance de la « Hamra » et la fréquence des accidents qu'elle détermine ont alarmé les éleveurs au point de leur imposer des changements dans leur mode d'exploitation.

« Actuellement, — nous dit Ray, en 1914 — on cherche surtout à détruire la plante — ce qui est malheureusement presque impossible — et à n'adopter dans les exploitations que des animaux pigmentés. Il y a là une servitude dont on ne saurait s'affranchir tant qu'il y aura en Tunisie abondance d'Hamra. »

Depuis 1914, la situation reste inchangée. Nous avons consulté quelques éleveurs des régions infestées par le millepertuis (Gouvernorats de Tunis, Bizerte, Béja, Djendouba et Le Kef), ils sont unanimes à attribuer à cette affection des pertes économiques, qui, à leurs yeux, semblent de peu d'importance : ceci s'explique par le fait que le taux moyen de mortalité n'est pas très élevé (1 à 2 %), mais aux yeux éclairés d'un éleveur moderne, il apparaît que les pertes sur les productions sont tout de même assez élevées . Tout d'abord, l'animal photosensibilisé voit souvent son museau atteint, ce qui l'empêche de brouter à son aise ; les complications oculaires surajoutées le gênent aussi dans son évolution à travers les

parcours, et,comme les symptômes de dermite peuvent durer des semaines, il se produit un amaigrissement progressif.

En outre, bien plus accrues sont les pertes lainières ;. en effet, l'animal atteint d'une dermite très prurigineuse se gratte continuellement ; il s'ensuit des excoriations et des chutes de laine entraînant des pertes économiques élevées, par baisse du rendement de la toison.

On estime les pertes à 5 % de la production ovine des régions considérées. Cependant, pendant les années particulièrement chaudes et pluvieuses le taux de mortalité peut atteindre 7 % au printemps, et le pourcentage exorbitant de 30 % en automne, saison où les accidents sont le plus à craindre (période qui suit les moissons et durant laquelle les animaux consomment forcément l'Hamra parce qu'ils ne trouvent pour ainsi dire pas d'autre « vert »).

Les méfaits économiques de la photosensibilisation sont donc aussi certains que leurs méfaits cliniques : connaissant l'attachement de l'éleveur tunisien à sa ressource la plus prolifique à savoir le mouton, nous croyons sincèrement que ce problème qui les préoccupe doit être résolu.

B. — Création d'une nouvelle race adaptée au type de végétation (millepertuis) : le mouton noir de Thibar.

La fréquence des accidents de photosensibilisation dus au millepertuis est telle qu'elle a poussé les éleveurs à rechercher les moutons à tête foncée.

Les Pères Blancs du domaine de Saint-Joseph de Thibar ont peut-être résolu le problème en créant la nouvelle race qui porte leur nom, et dont la robe pigmentée la rend insensible aux effets phototoxiques du millepertuis.

III. — EFFETS PHOTOTOXIQUES DU MILLEPERTUIS : HYPERICISME

On appelle hypéricisme la maladie par photosensibilisation consécutive à l'absorption de différentes espèces de millepertuis (Hypericum).

1. *Caractères botaniques.*

Le millepertuis est une plante de la famille des hypericacées, qui tire son nom de l'aspect curieux et bien connu de ses feuilles. Elles montrent, lorsqu'on les examine par transparence par leur face inférieure, une multitude de points ronds translucides qui semblent de petits pertuis circulaires comme découpés à l'emporte-pièce.

Le microscope révèle que ces prétendus trous ne sont que des glandes formées d'un amas muriforme de grosses cellules translucides. A leur face inférieure, les feuilles présentent quelques petits points foncés, peu visibles, mais bien en relief : ces productions minuscules apparaissent plus nettement sur le bord dentelé des pétales jaunes, ce sont de véritables chromatophores. C'est une plante rameuse qui mesure 20 à 40 cm, à feuilles opposées oblongues, sessiles ponctuées de poches remplies d'huile essentielle visible par transparence.

Les fleurs sont jaune d'or en cymes terminales, 5 sépales, 5 pétales, étamines groupées en trois faisceaux, trois carpelles se soudant en un ovaire triloculaire à trois styles distincts.

Cette plante a fait l'objet de recherches chimiques et toxicologiques très sérieuses de la part de quelques auteurs allemands.

2. *Répartition géographique.*

Il existe dans toute la Tunisie septentrionale un millepertuis extrêmement répandu, l'Hypericum crispum, espèce différente de l'Hypericum perforatum commune en France. Ce millepertuis spécial est désigné habituellement sous son nom arabe d'Hamra (littéralement = rouge), qui rappelle la couleur de la plante desséchée.

On le rencontre un peu partout dans les cultures principalement, dans les pâturages, mélangé au moment de la belle saison aux fourrages des prairies naturelles et artificielles ; sur des terrains incultes, sans que son aire géographique dépasse à l'Ouest la frontière algérienne. C'est une plante envahissante, surtout dans les régions céréalières où la pluviométrie oscille entre 450 mm et 700 mm, et que les façons culturales ne font que développer.

Signalons qu'au-delà de ces limites pluviométriques, l'Hamra ne pousse pratiquement pas.

Ainsi les animaux à la pâture s'en repaissent avec avidité, dans l'impossibilité où ils se trouvent de la séparer de leurs aliments préférés. D'ailleurs, à l'encontre de ce que pensent certains auteurs, les animaux, même dans une grasse prairie, ne dédaignent pas la plante nocive ; lorsqu'elle se trouve à portée de leur dent ils la consomment sans répugnance. Aucun instinct particulier ne semble les en détourner, et, au dire même de certains éleveurs tunisiens, les moutons trouvent en elle un excellent goût.

3. *Principe actif : L'hypéricine. Isolement. Action photosensibilisante.*

De nombreux auteurs ont étudié le principe actif qui est une substance fluorescente appelée hypéricine.

Elle a été découverte par Buchner dans les pétales des fleurs de millepertuis, il l'a désignée sous le nom de *rouge d'Hypericum* (Hypericum rot). Par la suite, le docteur Cerny, qui a réussi à l'obtenir à l'état pur, lui assigne la formule brute $C_{16}H_{10}O_5$.

Les propriété chimiques de ce pigment permettaient de le rattacher aux matières colorantes appartenant au groupe de la flavone.

Ce principe, soluble dans l'alcool et dans l'éther offre une couleur rouge sang ; il présente après dilution une franche couleur violette et, particularité qui nous intéresse davantage, offre en même temps une belle fluorescence *rouge feu*

Wolff, un autre auteur allemand, a d'ailleurs étudié ce corps du point de vue spectroscopique et montré que son spectre d'absorption est voisin de celui de l'hémoglobine. Les longueurs d'onde actives sont les mêmes sur des animaux ayant consommé du millepertuis et sur des animaux auxquels on a administré *per os* de l'hypéricine. Ces longueurs d'onde correspondent au spectre d'absorption de l'hypecirum soit : 540 mμ à 610 mμ (Pace 1942).

En 1914, Ray en Tunisie a isolé ce même pigment, dont les solutions sont fluorescentes, du millepertuis à feuilles crispées, et en l'injectant à dose non toxique chez le mouton et le lapin, il est parvenu à reproduire expérimentalement la maladie du Hamra, prouvant ainsi de façon irréfutable que la maladie est d'origine photodynamique et que le principe nocif est le rouge d'hypericum, car le millepertuis une fois traité par l'alcool ne possède plus aucune action malfaisante.

Horsley, en 1934, purifie l'hypéricine et découvre au stade final d'isolement, des impuretés jaunes : la quercitine. La quercitine n'est pas un photocatalyseur, mais elle potentialise l'effet de l'hypéricine. Horsley pense que la quercitine augmente la solubilité et la diffusion de l'hypéricine dans le sang.

Pace et Mackinney (1941) concluent que l'hypéricine était un pigment rouge composé de « plusieurs fractions qu'on croit être des dérivés polyhydroxylés partiellement hydrogénés de l'hélianthrone » et qu'elle était « le photosensibilisateur responsable de l'apparition des symptômes d'hypéricisme chez les animaux domestiques ».

4. *Toxicité.*

Quin signala que l'administration de 250 g de la plante desséchée en poudre (Hypericum ethiopicum) provoquait l'apparition des premiers symptômes dans les 24 heures, et que ceux-ci étaient à leur maximum le 3e jour. Dodd fit ingérer la plante verte au moment de la floraison et trouva que les symptômes se manifestaient le 13e jour.

Seddon et White signalèrent que les symptômes se déclaraient le 3e jour chez un mouton qui avait ingéré la plante verte à satiété.

Marsch et Clawson administrèrent, au pistolet, 4 % du poids vif, par jour, pendant 10 jours avant que les premiers symptômes d'irritation de la peau n'apparaissent sur le nez.

Tous les chercheurs sont d'accord sur le fait que seuls les moutons blancs exposés en plein soleil, sont atteints. La plante semble posséder sa plus grande toxicité aux environs de la floraison, mais Seddon et Belschner reproduisirent l'affection en faisant consommer la plante jeune ,bien que les symptômes ne soient apparus qu'avec un certain retard.

Les plantes jeunes sont plus appétissantes et ainsi sont davantage consommées.

Les différentes espèces d'Hypericum renferment le pigment actif à tous les stades de la croissance et même séchées.

Si certains faits rapportés dans cette étude ont pu déjà être observés par quelques auteurs, il en est deux particulièrement importants, qui méritent l'attention et nous ont paru intéressants à signaler :

1°) La toxicité apparente d'Hypericum crispum est sensiblement accusée dans les pays méditerranéens (Afrique du Nord : Tunisie ; Proche-Orient : Syrie, Grèce) qu'en France et cela non point pour des causes inhérentes aux principes toxiques eux-mêmes, mais plus vraisemblablement en raison de l'intensité beaucoup plus grande des radiations solaires dans ces régions et de leur richesse en rayons ultraviolets.

2°) Les principes toxigènes passent dans le lait, et les jeunes encore à la mamelle y sont particulièrement sensibles.

5. *Symptômes.*

Aussi longtemps qu'ils restent à la bergerie, les moutons sensibilisés par le millepertuis ne présentent aucun signe susceptible d'attirer l'attention. Mais lorsqu'on les lâche au grand air, les premiers symptômes apparaissent en moins d'une heure.

Bien que Marsch et Clawson aient signalé de la diarrhée et de l'abattement, les premiers symptômes habituellement notés sont l'agitation et l'irritation de la face et des oreilles.

Ce sont les symptômes d'une dermatite très douloureuse à évolution rapide qui se déclare sur les parties du corps où la peau est à la fois fine et dépourvue de pigment. Particulièrement accentués pendant les journées chaudes et ensoleillées, les symptômes généralement relevés se traduisent à l'origine par un érythème intense très prurigineux, rapidement suivi d'engorgement et colorant les régions dépourvues de laine et les parties minces ou dépigmentées du tégument (oreilles, pourtour des yeux, chanfrein, lèvres, naseaux, membres dans leurs parties inférieures, taches de ladre, marques blanches) sans toutefois que la température générale augmente sensiblement. Ce sont surtout les oreilles qui sont atteintes ; elles deviennent souvent énormes ; le pourtour des yeux se boursoufle également.

Les régions enflammées deviennent, dans tous les cas, le siège d'un prurit agaçant, qui incite les moutons à s'agiter et à se gratter jusqu'à s'écorcher. On observe le grattage avec les membres postérieurs, et le frottement contre des objets ; les excoriations et gerçures qui en résultent donnent des plaies ulcéreuses qui, dans les cas les plus bénins, guérissent le plus souvent lentement, en laissant pendant longtemps des traces très apparentes : cicatrices dépourvues de poil au chanfrein et sur les oreilles. On observe la reptation quand le soleil est très vif ; les malades salivent, sont hébétés et la démarche est vacillante.

La peau de la face, des oreilles et du dos est rubéfiée, très épaissie, rouge foncé, et excrète de la sérosité qui agglutine la laine. Puis cette sérosité sèche et forme des croûtes. Parfois, le suintement amène, avec la poussière, la formation d'un magma au niveau du museau qui rend difficile la préhension des aliments et même empêche les animaux de boire.

Les paupières sont enflées, la cornée s'opacifie et les animaux peuvent devenir totalement aveugles.

Les symptômes sont atténués la nuit et par temps orageux. Les animaux recherchent l'ombre, et, sous l'impulsion d'un admirable instinct, fuient le soleil pour se précipiter vers les endroits ombragés.

En même temps que ces lésions cutanées, apparaissent des accidents nerveux : parfois le prurit est tel qu'il provoque une agitation forcenée, des vertiges, une incoordination locomotrice ou encore des fugues rabiformes (les animaux malades vont droit devant eux ou tournent en rond pour finalement tomber en proie à des crises convulsives se terminant souvent par la mort).

Il n'est pas rare de voir survenir des complications de septicémie par inoculation secondaire, qui amènent une mort rapide.

Fréquemment des complications oculaires ont été notées ; celles-ci se traduisent soit par un affaiblissement, soit par une abolition totale de la vision, rappelant l'amaurose, sans trouble apparent du globe oculaire.

La mortalité n'est pas très élevée, mais comme les symptômes peuvent durer des semaines, il se produit un amaigrissement marqué et il peut y avoir chute de la laine du dos.

D'une manière générale, l'âge des moutons n'a aucune influence sur la forme de l'affection qui évolue indépendamment de ce facteur. Cependant plusieurs faits curieux ont été observés :

— Les jeunes à la mamelle, incapables encore d'absorber des aliments solides meurent dans des conditions

analogues, après avoir présenté les mêmes troubles que ceux relevés chez les adultes. Dans tous les cas, lorsqu'il y a guérison ,la convalescence est toujours longue ,les animaux restant pendant longtemps souffreteux et affaiblis.

— Les animaux jeunes sont beaucoup plus sensibles à l'intoxication que les animaux adultes ou âgés.

— Par ailleurs, les races à robe foncée, et plus particulièrement celles dont la tête est noire ou brune ne sont jamais incommodées. Toutefois, Ben Dhia (1971) signale des cas de photosensibilisation sur des moutons de la race Noir de Thibar ayant consommé du millepertuis en début de floraison (période pendant laquelle la plante semble posséder sa plus grande toxicité), et, fait curieux, le seul symptôme observé consistait en un gonflement des oreilles. Cela est vraisemblablement lié à une précarence en vitamine PP.

— Pour les moutons à pelage clair, les accidents sont d'autant plus à craindre que la toison est moins étendue et moins fournie.

— Les races améliorées sont plus atteintes que les races rustiques.

On constate au surplus que les animaux à pelage clair ne manifestent aucun trouble s'ils consomment l'Hamra à l'étable ou à l'ombre.

En outre, lorsqu'on observe chez un animal les premiers symptômes d'intoxication, il suffit de faire rentrer le malade à l'étable pour qu'il revienne assez rapidement à l'état normal.

C'est même le procédé le plus simple et le plus efficace de lutte contre les empoisonnements par le millepertuis. Malheureusement, c'est un moyen presque toujours très difficile à employer en Tunisie, parce que les animaux vont pâturer souvent très loin des bâtiments de la ferme.

On peut résumer la symptomatologie des accidents de photosensibilisation dus à l'ingestion de millepertuis comme suit :

— Première période = érythème, prurit accentué, simplement des parties minces ou dépigmentées du tégument.

— Deuxième période = coloration rouge foncé (purpura).

— Troisième période = œdème avec suintement, surtout au niveau de la face et des oreilles.

— Quatrième période = gerçures et excoriations, sans tendance à la cicatrisation, crises nerveuses, vertiges, incoordinations locomotrices, fugues rabiformes, mouvement de manège, le tout se terminant par des convulsions et bien souvent la mort.

A la quatrième période, il faudrait ajouter les séquelles oculaires possibles : l'affaiblissement de l'acuité visuelle ou franchement l'amaurose.

IV. — PROPHYLAXIE DE LA PROTOSENSIBILISATION DU MOUTON EN TUNISIE

L'étude étiopathogénique des maladies par photosensibilisation nous indique dans quel sens peut s'envisager une prophylaxie. Il est possible d'agir sur l'un des trois facteurs nécessaires à l'apparition et au développement de la maladie :

— L'animal,

— La lumière,

— Le photocatalyseur.

A. - Action sur l'animal :

a - *Implantation d'une race d'animaux à robe pigmentée. Création du mouton noir du Thibar.*

Dans les régions infestées de millepertuis, où les photosensibilisations sévissent à l'état épizootique, il peut être intéressant d'implanter des races d'animaux à robe pigmentée.

Le mouton noir de Thibar a connu la faveur des éleveurs de zones infestées où le millepertuis interdit la présence d'ovins sans pigmentation.

Race à viande, précoce, et aux exigences alimentaires relativement importantes, le mouton noir de Thibar ne peut être élevé en race pure que dans les cinq Gouvernorats du Nord. Ces Gouvernorats, riches

en potentiel fourrager et infestés de millepertuis sont ceux de Tunis, Bizerte, Béja, Djendouba et Le Kef.

b - *Choix des reproducteurs de race blanche.*

Dans toute la Tunisie septentrionale où abonde le millepertuis, et particulièrement dans les exploitations céréalières où l'élevage ovin prospère, on recherche surtout pour la population ovine les croisements avec l'algérien, et les reproducteurs de races blanches sont toujours choisis parmi les individus à toison très étendue, couvrant le plus possible la tête, ou parmi les sujets dont la tête, les membres et les parties démunies de laine sont pigmentées.

Enfin, la tonte précoce (procédé Truelle) est à recommander, car elle permet la repousse de la laine avant le moment où les accidents sont le plus à craindre (période qui suit la moisson, et durant laquelle les animaux consomment forcément l'Hamra, parce qu'ils ne trouvent pour ainsi dire pas d'autre « vert »).

B. - Action sur la lumière.

Les photosensibilisations apparaissent à la faveur de la lumière solaire. Un animal photosensibilisé doit donc être mis à l'ombre. C'est même le procédé le plus simple et le plus efficace de lutte contre les empoisonnements par le millepertuis. Malheureusement, c'est un moyen souvent bien difficile à employer en Tunisie, parce que les animaux pâturent généralement loin des bâtiments de la ferme ou sont en transhumance.

On a proposé également de faire pâturer les animaux seulement la nuit, mais on éprouve alors de grandes difficultés à les surveiller convenablement.

Dans les pays chauds, certains préconisent, d'ailleurs à juste titre, de faire sortir les animaux très tôt le matin (4 heures) pour les ramener à la bergerie vers 9 heures. Ces troupeaux ne ressortiront que le soir vers 6 heures.

D'autre part, si les moyens le permettent, il est préférable de construire des abris sommaires, ou de profiter de l'ombre d'un bois, pour protéger les animaux des pénibles insolations et des intempéries.

Dans les bergeries où le phénomène s'est déjà manifesté, il convient de laisser les animaux à l'intérieur pendant les cinq jours qui suivent la tonte, et pendant les deux jours qui suivent l'administration d'un médicament photosensibilisant. (Traitement anthelmintique à la phénothiazine).

Dans les Gouvernorats concernés par la photosensibilisation, nous proposons d'user d'autres anthelmintiques que la phénothiazine, tels le thiabendazole, le tétramisole qui n'ont aucune action photosensibilisante.

Les éleveurs tunisiens utilisent, avec raison, pour combattre les accidents dus à l'Hamra, les astringents (macérations de tabac, de henné) qui, appliqués sur la peau, semblent la rendre moins perméable à la lumière, d'autant plus que, surtout avec le henné, la teinte rouge communiquée à l'épiderme le protège efficacement contre les rayons nocifs.

En 1938, on s'est inspiré de ces observations. Le henné par voie buccale, en poudre, ou en décoction, à la dose de 2 à 4 grammes par jour, administré à titre préventif un peu avant l'ingestion du millepertuis, pendant plusieurs jours consécutifs, s'est révélé efficace ; le même traitement n'a eu aucun pouvoir curatif (Cottier 1939).

C. - Action sur le photocatalyseur.

Le millepertuis abonde dans presque toute la Tunisie septentrionale. C'est une plante envahissante et que les méthodes culturales ne font que développer.

A vrai dire, il s'agit soit de la détruire, soit d'en restreindre autant que possible l'administration.

L'éradication de la plante a été entreprise en Californie et en Australie. La pulvérisation par des agents destructeurs est signalée par Sampson et Parker. Pour les parcours, ce procédé est très coûteux. En Tunisie, aucun herbicide ne s'est révélé actif.

L'introduction d'un insecte ennemi, le colcoptère chrysomela, qui se nourrit de cette plante, est considérée favorablement en Australie et en Californie (HUFFAKER et HOLLOWAY, 1949). Aucun essai n'a été entrepris en Tunisie.

Quant à la possibilité d'en restreindre l'administration, seule une révolution fourragère pourrait à la rigueur nous l'offrir, en nous évitant ces multiples transhumances à travers le pays.

De toute façon, il serait utopique d'espérer détruire à tout jamais cette plante sur les parcours tunisiens, vus les moyens économiques que cela nécessite, et sachant que les résultats sont aléatoires.

A l'étude de l'analyse botanique de cette plante, nous avons constaté l'intérêt nutritif que la Hamra présente. (*cf.* tableau).

Il est concevable dans un pays où l'alimentation animale est encore défectueuse d'en profiter, en agissant plutôt sur la race ovine afin d'adapter celle-ci au type de végétation de ces mêmes régions infestées.

Le tableau ci-contre indique la composition chimique (pour 100 g de matière sèche) et la valeur nutritive du millepertuis.

Le millepertuis frais renferme environ 35 pour 100 de matière sèche.

Il serait difficile de confondre la matière grasse avec l'extrait éthéré, parce que le millepertuis contient des quantités importantes d'huiles essentielles.

A titre indicatif, on peut comparer le millepertuis à un foin de luzerne pour son taux de protéines brutes, mais toutefois il s'en différencie par un taux de cellulose brute beaucoup plus faible ; ce qui explique sa plus grande valeur énergétique.

Quant au contenu en principes minéraux, le millepertuis ne diffère pas beaucoup de la luzerne ; il convient cependant de remarquer que la teneur en calcium est plus faible et celle en zinc plus élevée.

COMPOSITION CHIMIQUE ET VALEUR NUTRITIVE DU MILLEPERTUIS AVANT FLORAISON

Comparaison avec de la Luzerne

	Hypericum			Foin de Luzerne
	I	II	III	
	pour cent			
Matière sèche	100	100	100	—
Protéines brutes (N × 6,25)	17,71	15,75	17,90	16 à 19
Cellulose brute Weende	17,53	19,84	21,92	34 à 36
Extrait éthéré (Matières grasses)	3,94	3,77	5,50	—
Extractif non azoté	54,56	54,58	46,25	—
Matières minérales	6,26	6,06	8,43	9 à 11
Calcium	1,05	0,80	—	1,32
Phosphore	0,22	0,24	—	0,24
Soufre	1,92	1,58	—	—
	P P m			
Fer	280	412	—	330
Manganèse	35	30	—	31
Cuivre	12	13	—	11
Zinc	47	33	—	21
	par kg			
U F	0,69	0,64	—	0,51
Protéines digestibles (g)	113	96	—	140
Protéines digestibles/U F	164	150	—	274

Echantillon I : Hypericum crispum récolté le 11 avril 1971, sur champ de lentilles, stade début de floraison.

Région : Nord-Ouest de Tunis (Mohammédia).

Analysé au laboratoire d'alimentation de l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse.

Echantillon II : Hypericum crispum récolté le 15 avril 1971, sur champ de blé en culture intensive.

Région : Nord-Est de la Tunisie (Jendouba).

Analysé au laboratoire d'alimentation de l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse.

Echantillon III : Hypericum crispum récolté le 20 avril 1971, stade début de floraison.

Région : Bou-Rebia (route de Zaghouan).

Analysé au laboratoire de zootechnie de l'Institut national de recherche agronomique de Tunis.

Foin de luzerne : DEMARQUILLY (C.) et WEISS (Ph.) = Protéines brutes, cellulose brute, U F, protéines digestibles. Premier cycle, stade de floraison, *in* Tableau de la valeur alimentaire des fourrages 1970.

= Eléments minéraux.

CRAMPTON (Ew.) et HARRIS iL. E.). — Applied Animal Nutrition (1969), p. 478, réf. n° 1 - 00 - 022.

CONCLUSION

Les maladies par photosensibilisation chez le mouton peuvent se manifester :

1) A la suite d'absorption de substances photosensibilisantes médicamenteuses ou contenues dans certains aliments (les principales intoxications sont occasionnées par l'ingestion de millepertuis ou de sarrazin).

2) A la suite d'un dysfonctionnement de l'excrétion de la phylloérythrine par le foie.

Ce trouble de l'excrétion de la phylloérythrine peut lui-même être la conséquence :

a) de l'absorption de plantes ou de médicament hépatotoxique ;

b) de séquelles d'hépatites infectieuses, ou parasitaires (Distomatose) ;

c) de rétention biliaire mécanique (kystes, calculs, néoplasmes sur le trajet des voies biliaires).

Ces différentes causes peuvent d'ailleurs interférer pour donner l'affection.

De plus, d'autres facteurs peuvent intervenir :

— intensité, temps d'exposition à la lumière,

— le sol sur lequel pousse la plante est en relation étroite avec la plante suspecte,

— la plante, son stade de développement (jeune, en floraison). Un mélange de plantes produira ce qu'aucune plante particulière du mélange ne peut produire,

— il peut y avoir synergie ou accumulation de substances hépatotoxiques,

— la nature, la couleur de la peau interviennent ; une précarence en vitamine PP peut aussi être en cause.

Dans les régions où les photosensibilisations sévissent à l'état épizootique, il peut être intéressant d'implanter des races d'animaux à robe pigmentée.

En Tunisie, les Pères Blancs de Saint-Joseph de Thibar ont créé une race de moutons noirs selon des méthodes de croisement suivies de métissage et de sélection consanguine durant un tiers de siècle.

C'est une race de boucherie, à toison mérine uniformément noire, la protégeant de la « Hamra » et possédant d'excellentes aptitudes (précoce, prolifique, rustique).

Elle présente, cependant, un inconvénient — la possibilité de disjonction de caractères liés au métissage originel — pourtant aisément évitable par une bonne sélection.

Cette œuvre zootechnique doit s'accompagner d'un effort soutenu par le Service de l'Elevage.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire*
rapporteur,
L. FALIU.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
R. FLORIO.

Vu : *Le Président de thèse,*
J. ROUX.

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 25 juin 1971

Vu : *Le Président de l'Université Paul-Sabatier,*
L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

Ben Dhia - (1971). — Laboratoire de Zootechnie. *I.N.R.A.* Tunis. (Communications personnelles non publiées.)

Blum (M. F.) - (1938). — Domestic animal diseases produced by ligth. *J. am. vet. med. ass.*, 93, 185.

Blum (M. F.) - (1941). — Photodynamic action and diseases caused by light. *Reinhold Publ. co*, New York.

Bourdon et Chollet - (1927). — Accidents de photosensibilisation chez le mouton causés par l'extrait éthéré de fougère mâle. *Recueil de médecine vétérinaire*, 103, 503.

Brizard (A.) - (1969). — Cours magistral de dermatologie non parasitaire professé à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse (non publié).

Bull (L. B.) et Macindoe (R. H. F.) - (1926). — Photosensibilization in sheep : Trefoil dermatitis. *The australian veterinary journal*, 2, 85-91.

Bull (L. B.) - (june 1929). — Notes on swelled-head or big head in Rams with a discussion on photosensitization. *The australian veterinary journal*, 53, 59.

Buvat (A.) - (1955). — Observations cliniques relatives aux troubles consécutifs à l'administration de thiodiphénylamine aux doses thérapeutiques. *Th. doct. vét.*, Alfort.

Chaillot (L.) et Saunie (L.) - (1932). — Sur une mortalité anormale des moutons de troupeaux de la haute Djézirah consécutive à l'ingestion d'Hypericum crispum. *Union ovine*, 5 février, 81-82.

Charton (A.) - (1953). — Les porphyuries animales. *Revue de pathologie générale et comparée*, 772.

Chollet (E.) - (1953). — Photosensibilisation par la fougère mâle. *Recueil de médecine vétérinaire*, 109, 97.

Cerny (C.) - (1911). — Uber das hypericin (hypericum rot). *Zeitsch. f. phys. chemie*, 73, 371-382.

Clare (N. T.), Whitten (L. K.) et Filmer (D. B.) - (1947). — Identification of the photosensitizing agent. *The aust. vet. j.*, 23, 344.

Clare (N. T.) - (1947). — The metabolism of phenothiazine in ruminants. *The aust. vet. j.*, 23, 340.

Clare (N. T.) - (1952). — Photosensibilization in diseases of domestic animals. *Ed. Lompart and Co*, London.

Clare (N. T.) - (1955). — Photosensitization in animal. *Advances in veterinary sciences*, II, 182-211.

Congrès - (1957). — Lutte contre les maladies des bovins et des ovins au pâturage. Congrès d'Utrecht, publié en 1958 par l'O.E.C.E.

Cottier - (1938). — Rapport sur le fonctionnement du service de l'élevage pendant l'année 1938, Tunis.

Collet (P.) - (1929). — Contribution à l'étude de la photosentisibilisation chez les animaux. *Th. doct. vét.* Lyon.

Cornelius (C. E.) et Gronwall (R.) - (1968). — Congenital photosensitivity and hyperbilirubinemia in southdown sheep in the U.S.A. *Am. j. vet. res.*, 29, fév., n° 2, 291-295.

Crapelet (C.) - (1964). — Le mouton, 342-343. *Ed. Vigot frères.*

Cunningham (I. J.) - (1947). — Photosensitivity diseases in New Zealand. V. Photosensitization by St. John's wort (Hypericum perforatum). *New Zealand j. sc. technol.*, 29 (A), 207-213.

Curasson (G.) - (1942). — Traité de pathologie exotique vétérinaire comparée. *Ed. Vigot frères*, Paris, III, 38-44.

Daley (C. J.) - (1937). — St. John's wort control by pasture improvement and grazing. *Ag. Gaz. N. S. Wales*, 48, 301.

Derivaux (J.) et Liegeois (F.) - (1962). — Toxicologie vétérinaire. *Ed. Vigot frères*, Paris.

Dodd (S.) - (1916). — Trefoil dermatitis or the sensitization of unpigmented skin to the sun rays by the ingestion of trefoil. *Journal of comparative pathology and therapeutic*, 29, 47.

Dognon - (1927). — Etude sur la photosensibilisation biologique. La fluorescence et la pénétration des photosensibilisateurs. *Compte rendu de la Société de biologie de Paris*, 97, 1590.

Duranton (B.) - (1965). — Les processus de photosensibilisation biologiques. *Bull. de la Société de dermo-pharmacie*, Juill.-août-sept., 27, 7-19.

Faliu (L.) - (1967). — Cours magistral de botanique professé à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse (non publié).

Fowlks (W. L.) - (1959). — The mecanism of the photodynamic effect. *The journal of investigative dermatology*, 32, fév., n° 2, 233-247.

GRIESS (D.) - (1967). — Cours magistral de botanique professé à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse (non publié).

GUILLAUME (A. G.) - (1927). — Etude sur la photosensibilisation. *Revue de pathologie comparée*, 87, 201-209.

GUILLAUME (A. G.) - (1927). — Physique et physiologie générales de la photosensibilité et des phénomènes de photosensibilisation. *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 187-232.

GORDON (H.) et GREEN (R. J.) - (1940). — Phenothiazine photosensitization in sheep. *Can. J. Comp. Med.*, 4, 164.

HARRIS (P.), PESCHKEN (D.) et MILROY (J.) - (1969). — The status of biological control of the weed Hypericum perforatum in British Columbia. *The canadian Entomologist.*, 101, 1, 1-15.

HENRY (M.) - (1915). — Accidents consécutifs à l'ingestion de millepertuis observés chez les chevaux. *Bull. soc. méd. vét.*, 67, 459.

HILSON (P.) - (1928). — Les phénomènes de photosensibilisation chez nos animaux domestiques. *Th. doct. vét.*, Alfort.

HUFFAKER (C. B.) et HOLLOWAY (I. K.) - (1949). — Changes in range plant population structure associated with feeding of imported ennemies of Klamath weed (Hypericum perforatum L). *Ecology*, 30 (2), 167-175.

JAUSION (H.) - (1957). — Les dermatoses causées par le soleil. *Arch. Belg. Derm. Syph.*, 12, 4, 341-391.

KALLEL (A.) - (1968). — Le mouton noir de Thibar. *Th. doct. vét.*, Toulouse.

LEWIN (L.) - (1903). — Traité de toxicologie, Paris, 610.

LIEGEOIS (F.) - (1955). — Traité de pathologie médicale des animaux domestiques. *Ed. J. Duculot*, Gembloux.

MARSH (C. D.) et CLAWSON (A. B.). — Toxic effect of St. John's wort (Hypericum perforatum) on cattle and sheep. *U.S.A. Dept. agr. tech. bull.*, 202 Washington.

MEYER (J.) - (1965). — Photosensibilisation et photoallergie. Mécanisme et photoprotection. *Revue française d'allergie*, 5, 4, 210-229.

MOUTAUX (J.) - (1968). — Connaissances actuelles sur la biochimie des phénomènes de la photosensibilisation. *Th. doct. vét.*, Alfort.

NEWSON et MARSH (H.) - (1961). — Les maladies du mouton. *Ed. Vigot frères.*

OEHME (F. W.) et KIRKBRIDE (C. D.) - (1967). — Hepatogenous photosensibilization in cattle. *J. am. vet. med. ass.*, 150, 184-188.

PACE (N.) - (1942). — The etiology of hypericism, a photosensitivity produced by St. John's wort. *Am. j. physiol.*, 136, 650-655.

PACE (N.) et MAC KINNEY (G.). — Hypericin, the photodynamic pigment from St. John's wort. *J. am. chem. soc.*, 63, 2570.

PANGOUE - (1861). — Du millepertuis et de ses effets sur l'économie animale. *Recueil de médecine vétérinaire*, 121.

POMMIER (G.). — Les maladies du mouton et de la chèvre, p. 25.

QUIN (J. I.) - (1933). — Studies on the photosensitization of animals in South Africa. *The onderstepoort j. vet. sci. ani. ind.*, 1, 459-505.

QUIN (J. I.) - (1933). — Studies on the photosensitization of animals in South Africa. III. The photodynamic action of Hypericum ethiopicum var. glaucescens sond and Hypericum leucoptychodes (syn H lanceolatum lam). *The onderstepoort j. vet. sci. ani. ind.*, 2, 491-496.

QUIN (J. I.) - (1933). — Studies on the photosensitization of animals in South Africa. VI. The effect of surgical obstruction of the normal bile flow. *The onderstepoort j. vet. sci. ani. ind.*, 1, 505-526.

QUIN (J. I.) - (1936). — Studies on the photosensitization of animals in South Africa. IX. The bile flow of the merino sheep under various conditions. *The onderstepoort j. vet. sci. ani. ind.*, 7, 356-366.

QUIN (J. I.) - (1941). — The reaction of the sensitised merinoskin to radiation in different regions of the spectrum. *The onderstepoort j. vet. sci. ani. ind.*, 17, nos 1 et 2.

RAY (G.) - (1914). — Notes sur les effets toxiques du millepertuis à feuilles crispées. *Bull. soc. cen. méd. vét.*, 68, 39-42.

RIMINGTON (G.) et QUIN (J. I.) - (1934). — The nature of photosensitising agent in geeldikkop. *The onderstepoort j. vet.*, 3, no 1, 137-157.

SAMPSON (A. W.) et PARKER (K. W.) - (1930). — St. John's wort on rang land of California. *Agr. expt. sta. bull.*, 503.

SIMON (J.) - (1959). — Contribution à l'étude de la photosensibilisation chez la vache laitière. *Th. doct. vét.*, Alfort.

TABARY (G.) - (1969). — Aspect physique et biochimique de la photosensibilisation. *Th. doct. vét.*, Lyon.

TRABUT - (1898). — Précis de botanique médicale. Deuxième édition, 239.

TSUYUKI (M. D.) - (1965). — Studies on the mecanism of photosensitivity. *Japenese j. of dermatology*, série B, mars, 75, 89-99.

WHITTEN (C. R.) et FILMER (D. B.) - (1947). — A photosensitized keratitis in young cattle following the use of phenothiazin as an anthelmintic. *The australian vet. j.*, 23-336.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 13

Première partie

ETUDE GENERALE DE LA PHOTOSENSIBILISATION

Définition 19
Historique 20
Etude clinique 23
Etiologie générale 27
Pathogénie 49
Traitement 54

Deuxième partie

LA PHOTOSENSIBILISATION DU MOUTON EN TUNISIE

Effets phototoxiques du millepertuis

Page

I. - LE MILIEU 61
A - *Le cheptel ovin en Tunisie* 61
B. - *Végétation et pâturages* 70

II. - IMPORTANCE DE LA PHOTOSENSIBILISATION EN TUNISIE 75

III. - EFFETS PHOTOTOXIQUES DU MILLEPERTUIS 77

IV. - PROPHYLAXIE DE LA PHOTOSENSIBILISATION EN TUNISIE 85

CONCLUSION 91